



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학박사 학위논문

노인에서 저나트륨혈증 유발 약물
사용이 중증 저나트륨혈증 발생에
미치는 영향

**Differential effects of hyponatremia-inducing
medication usage on the risk of severe
hyponatremia in older adults**

2023년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약학전공

전 광 희

노인에서 저나트륨혈증 유발 약물
사용이 중증 저나트륨혈증 발생에
미치는 영향

지도 교수 이주연

이 논문을 약학박사 학위논문으로 제출함

2022년 12월

서울대학교 대학원

약학과 약학전공

전 광 희

전광희의 약학박사 학위논문을 인준함

2022년 12월

위원장 김 은 경

부위원장 오 정 미

위 원 정 지 은

위 원 아 영 미

위 원 이 주 연

국문 초록

저나트륨혈증은 혈청 나트륨 농도가 135 mEq/L 미만인 전해질 장애로 정의되며, 125 mEq/L 미만은 중증 저나트륨혈증으로 분류한다. 저나트륨혈증은 원인이 다양하고, 무증상에서부터 발작 및 혼수와 같은 생명을 위협하는 증증에 이르기까지 증상의 범위가 넓다. 오심이나 두통과 같은 비특이적 증상으로 인해 다른 질환과의 감별진단이 어렵고, 경증이거나 무증상 환자인 경우 진단이 누락되기 쉽다. 더욱이 약물 유발 저나트륨혈증은 몇 주 이상 지연되어 발생할 수 있어 약물 복용 시점에서의 혈청 나트륨 검사로는 저나트륨혈증을 탐지하지 못할 수 있다. 또한, 경증 및 무증상 저나트륨혈증도 노쇠, 낙상, 재입원이나 사망률 증가 등 부정적 임상결과와의 관련성이 있는 것으로 알려져 있어, 조정가능한 위험 인자인 약물에 대한 인식을 높이고, 약물검토 과정을 통해 저나트륨혈증 유발 약물(hyponatremia-inducing medication, HIM) 사용을 최소화하는 것은 향후 저나트륨혈증을 예방하는 효과적인 전략이 될 것이다.

저나트륨혈증 관련 임상 연구로 캐나다와 네덜란드의 코호트 연구 및 스웨덴의 청구데이터 기반 환자-대조군 연구에서 thiazide계 이뇨제와 항경련제 등의 약물과 저나트륨혈증의 상관성을 보고하고 있지만, 대부분의 연구는 단일기관 소규모 연구이거나 특정 성분이나 효능군에 한정하여 약물로 인한 저나트륨혈증과의 상관성을 보고하였다. 또한, 약물의 신규사용 또는 지속사용 및 약물의 병용과 같은 약물 사용 패턴을 고려한

연구는 제한적이며, 일부 이에 대한 분석을 시행한 연구에서도 그 결과가 일치하지 않고 있어 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 다수의 약물(군)을 대상으로 대규모 인구기반데이터를 활용해 실제 약물사용 패턴에 따른 위험을 파악하는 임상연구가 필요하다.

저나트륨혈증 과거력은 저나트륨혈증의 주요 위험인자로 알려져 있지만, 저나트륨혈증 진단 환자의 70%에서 치료 이후에도 HIM을 사용하고 있는 것으로 보고되는 등 처방의는 HIM에 대한 인식이 부족하여 저나트륨혈증의 과거력이 있는 환자에서 HIM의 사용도 적지 않다. 그러나 HIM의 사용이 저나트륨혈증 재발에 미치는 영향에 관한 연구는 제한적이며, 사례 보고에 국한되었다. 따라서 저나트륨혈증으로 진단받은 환자를 대상으로 HIM을 사용한 것이 재발에 미치는 영향을 확인하는 대규모 인구기반데이터를 활용한 연구가 필요하다.

본 연구는 첫번째로 건강보험심사평가원 고령환자데이터셋을 활용하여 저나트륨혈증을 진단받은 노인 환자에서 진단 이후 HIM의 사용이 중증 저나트륨혈증 재발에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 두번째로 노인 환자에서 신규사용 및 지속사용, 병용사용 등 HIM의 사용 패턴에 따른 중증 저나트륨혈증에 미치는 위험의 차이를 분석하고자 하였으며, 특별히 저나트륨혈증 발생 위험을 높이는 병용 조합도 확인하고자 하였다. 본 연구에서 중증 저나트륨혈증은 저나트륨혈증 주상병으로 입원을 하였거나 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여 받은 중증 또는 증상성 저나트륨혈증으로 조작적 정의를 하였다.

저나트륨혈증으로 진단받은 노인에서 HIM 사용이 중증 저나트륨혈증 재발에 미치는 상관성 분석 연구는 HIRA-APS 2013-2017을 활용한 코호트 내 환자-대조군 연구설계로, 저나트륨혈증을 진단받은 환자 코호트에서 지표일로부터 최소 30일 이후 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여받은 중증 저나트륨혈증 재발 환자를 대상환자군으로 하였다. 중증 저나트륨혈증 재발 환자군과 연령, 성별, CCI 점수(Charlson comorbidity index score) 및 코호트 입적일로 매칭한(1:20) 대조군을 구성하였다. HIM 목록은 Beers Criteria와 4건의 최근 리뷰 논문 및 『Drug-Induced Diseases: Prevention, detection, and management』를 기반으로 7개의 약물군과 5개의 개별 약물로 구성하였다. 의약품 분류를 위해 ATC 분류 시스템을 사용하였다. 약물 노출은 재발일 이전 1개월 동안 누적일수 10일 이상 사용한 HIM을 대상으로 분석하였고, 사후 분석(post-hoc analysis)으로 thiazide계 이뇨제와 다른 HIM과의 병용투여에 의한 중증 저나트륨혈증 재발의 영향을 분석하였다. 민감도 분석으로 추적관찰기간을 60일로 변경하여 분석하였고, 저나트륨혈증 재발일 기준을 지표일로부터 20일과 40일 이후로도 변경하여 중증 저나트륨혈증 재발과의 상관성을 분석하였다. 모든 분석은 연령, 성별, CCI 점수 및 동반 질환 등을 보정변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행하여 산출된 보정 오즈비(adjusted odds ratio, aOR)와 95% 신뢰구간 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 통계적 유의성을 검증하였다. 연구 결과, 65세 이상 환자 5,752,714명 중 저나트륨혈증으로 진단받은 환자는 40,027명(0.70%)이었고, 추적관찰기간이 30일 미만인 환자를 제외한 32,717명의 저나트륨혈증을

진단받은 환자 코호트에서 중증 저나트륨혈증이 재발한 환자는 913명(2.8%)이었다. 연령, 성별, CCI 점수 및 동반 질환을 보정변수로 다변량 로지스틱 회귀분석한 결과, HIM의 단독 사용(aOR 1.34, 95% CI 1.15-1.57) 및 2종 이상 HIM 사용(aOR 1.48, 95% CI 1.22-1.78)이 저나트륨혈증 재발과 유의한 상관성을 확인하였고, 개별 약물(군) 중 PPIs (aOR 1.52, 95% CI 1.30-1.76), thiazide계 이뇨제(aOR 1.51, 95% CI 1.25-1.82), TCAs (aOR 1.36, 95% CI 1.03-1.81)의 사용이 중증 저나트륨혈증의 재발 가능성을 유의하게 높이는 것으로 확인되었다. Thiazide계 이뇨제와 다른 HIM의 병용은 중증 저나트륨혈증의 재발 위험을 69% 높였고, 개별 약물(군)과의 병용 분석에서는 thiazide계 이뇨제와 PPIs와의 병용이 2.33배(95% CI 1.74-3.12), thiazide계 이뇨제와 SSRIs의 병용은 2.22배(95% CI 1.32-3.74) 높은 상관성을 보였다.

두번째 연구인 HIM의 사용 패턴에 따른 중증 저나트륨혈증 발생의 영향을 분석한 연구는 HIRA-APS 2015-2019를 활용한 환자-대조군 연구설계로, 저나트륨혈증을 주상병으로 입원했거나 저나트륨혈증 치료를 위해 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여 받은 환자를 중증 저나트륨혈증 환자로 조작적 정의하여 대상환자군으로 삼았다. 대조군은 당해연도 전체에서 저나트륨혈증 치료에 사용되는 3% NaCl과 tolvaptan 처방이 없고, 모든 상병내역에서 저나트륨혈증 진단코드가 없는 환자를 대상으로 환자군의 연령, 성별, 보험종별, CCI 점수, frailty 점수, 지표일 및 저나트륨혈증 관련 22개 주요 관련 질환을 매칭 변수로 1:10 성향점수

매칭하여 선정하였다. 첫번째 연구인 중증 저나트륨혈증 재발과의 상관성 연구에서 활용한 HIM 목록에 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine 포함)와 tramadol을 포함하는 마약성 진통제를 약물군으로 추가하였다. 또한 저나트륨혈증 유발 기전에 따라 thiazide계 이뇨제, desmopressin 및 항이노호르몬부적절분비증후군(syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH) 유발 약물[항암제, 항경련제, 항정신병제, 마약성 진통제, 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitors, PPIs), 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), 선택적 세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs) 및 mirtazapine]로 분류하였다. 약물 노출 기간은 지표일 이전 28일(M1기간)로 정의하였고, 약물 노출은 M1기간에 3일 이상 사용한 HIM으로 정의하였다. 약물 노출 기간에 사용한 모든 약의 개수를 합산하여 사용 약물 수를 산출하였고, 모든 HIM의 개수를 합산하여 HIM수를 산출하였다. HIM의 사용패턴에 있어, 신규사용은 M1기간 중에 3일 이상 사용함과 동시에 지표일 이전 28일-56일(M0기간)에 사용이 없는 HIM으로 정의하였고, 지속사용은 M0기간과 M1기간 모두 사용된 HIM으로 정의하여 비사용 대비 신규사용과 지속사용의 오즈비 및 지속사용 대비 신규사용의 오즈비를 산출하였다. 병용사용은 M1기간 중 최소 1일 이상 2개의 HIM을 같은 날에 사용한 경우로 정의하여, 저나트륨혈증 유발 기전에 따른 HIM 병용사용과 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 분석하였고, 특별히 중증 저나트륨혈증 발생 위험을 높이는 개별 HIM의 병용조합을

확인하였다. 연구 결과, HIM으로 정의한 11개의 약물(군) 중 mirtazapine을 제외하고 모두 중증 저나트륨혈증과 유의한 상관성을 보였고, 비사용 대비 HIM 단독 사용은 1.91배(95% CI 1.79-2.03), 2종의 HIM 사용은 2.63배(95% CI 2.45-2.82), 3종 이상의 HIM 사용은 3.27배(95% CI 3.08-3.47)로 HIM 사용 개수에 따라 위험이 증가함을 확인하였다. 새로 시작한 HIM은 지속사용에 비해 mirtazapine을 제외한 모든 HIM은 중증 저나트륨혈증과 높은 상관성을 보였고, 특히 desmopressin 신규사용이 비사용 대비 9.69배 및 지속사용에 비해 3.81배로 중증 저나트륨혈증 유발 위험을 가장 많이 높이는 것으로 확인되었다. 신규사용이 지속사용 대비 중증 저나트륨혈증 유발 위험을 높이는 HIM으로는 SSRIs (aOR 2.98, 95% CI 2.39-3.70), thiazide계 이뇨제(aOR 2.37, 95% CI 2.04-2.76), 항정신병약물(aOR 2.07, 95% CI 1.65-2.58), 항경련제(aOR 1.26, 95% CI 1.06-1.50) 및 PPIs (aOR 1.22, 95% CI 1.11-1.35)의 순이었다. SNRIs, mirtazapine 및 TCAs의 지속사용은 비사용 대비 저나트륨혈증의 위험이 높지 않은 것으로 확인되었다. 마약성 진통제는 신규사용은 1.19배(95% CI 1.12-1.27), 지속사용은 1.40배(95% CI 1.32-1.49) 비사용 대비 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 관련성이 있었지만, 지속사용 대비 신규사용은 중증 저나트륨혈증의 위험이 0.85배(95% CI 0.79-0.92) 낮은 것으로 확인되었다.

저나트륨혈증 유발 기전에 따른 HIM 병용과 중증 저나트륨혈증의 상관성 분석에서 desmopressin과 thiazide계 이뇨제가 각각의

단독사용에 비해 저나트륨혈증의 위험을 5.63배(95% CI 4.39-7.22)로 가장 많이 높이는 것으로 확인되었고, desmopressin-SIADH 유발 약물의 병용이 3.54배(95% CI 2.99-4.20), SIADH 유발 약물과 thiazide계 이뇨제의 병용이 2.08배(95% CI 1.95-2.21) 및 SIADH 유발 약물 간의 조합은 1.52배(95% CI 1.43-1.62) 각각의 약물을 단독 사용하는 것에 비해 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 상관성이 있는 것으로 확인되었다. 개별 HIM간의 병용 분석 결과, desmopressin과 thiazide계 이뇨제 이외에 desmopressin-마약성 진통제는 3.93배(95% CI 3.25-4.75), desmopressin-항정신병약물은 3.88배(95% CI 2.39-6.32), desmopressin-SSRIs는 3.77배(95% CI 2.47-5.76), desmopressin-PPIs는 3.64배(95% CI 2.94-4.52), desmopressin-SNRIs는 3.25배(95% CI 1.78-5.93) 각각의 단독사용에 비해 중증 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 확인되었다.

본 연구는 잠재적으로 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 다양한 HIM을 대상으로 약물 사용 패턴에 따라 중증 저나트륨혈증의 차등 위험을 종합적으로 평가한 인구기반 연구이고, 이미 저나트륨혈증으로 진단을 받은 환자에서 HIM의 사용과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성을 평가한 첫 번째 인구기반 연구이다. 본 연구에서는 HIM 사용 패턴 및 HIM 계열에 따른 저나트륨혈증 발생의 상대적 위험을 제시하였다. 이러한 결과는 노인 환자에서 HIM 사용의 위험성에 대한 인식 제고에 기여할 수 있으며, 향후 노인 환자에서 HIM을 사용함에 있어, 저나트륨혈증 위험을 고려한 약물의 선택과 선별적 모니터링에 유용한 자료로 활용되어, 노인 환자에서 약물

사용에 따른 저나트륨혈증 예방에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 저나트륨혈증의 과거력을 갖는 환자에서 HIM 약물의 병용 및 계열별 상대적 위험을 제시하여, 해당 환자의 저나트륨혈증 재발 예방을 위한 약물요법 관리에 활용될 수 있을 것이다.

주요어: 노인, 저나트륨혈증, 항이노호르몬부적절분비증후군, 저나트륨혈증 유발 약물, desmopressin, thiazide계 이뇨제

학 번: 2020-36093

목 차

제 1 장 서 론	1
1.1. 저나트륨혈증.....	1
1.1.1. 저나트륨혈증의 개념과 병인.....	1
1.1.2. 저나트륨혈증의 치료	5
1.1.3. 저나트륨혈증의 유병률	7
1.2. 저나트륨혈증의 위험인자 및 부정적 임상결과와의 관련성	9
1.3. 약물 유발 저나트륨혈증.....	12
1.4. HIM과 저나트륨혈증의 상관성 분석 연구의 필요성.....	16
1.5. 연구의 목적.....	21
제 2 장 연구 방법	22
2.1. HIM과 증증 저나트륨혈증 재발의 상관성 연구[Part1]	22
2.1.1. 연구설계 및 자료원.....	22
2.1.2. 연구 대상자	24
2.1.3. 저나트륨혈증 유발 약물	27
2.1.4. 결과 변수.....	30
2.1.5. 교란 변수.....	31
2.1.6. 통계 분석.....	33

2.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 연구[Part 2].....	35
2.2.1. 연구설계 및 자료원.....	35
2.2.2. 연구 대상자	36
2.2.3. 저나트륨혈증 유발 약물	38
2.2.4. 결과 변수.....	41
2.2.5. 교란 변수.....	43
2.2.6. 통계 분석.....	44
제 3 장 연구 결과	46
3.1. HIM과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성 연구[Part1]	46
3.1.1. 연구대상자의 특성.....	46
3.1.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성 분석.....	50
3.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 연구[Part2]	58
3.2.1. 연구대상자의 특성.....	58
3.2.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석.....	63
3.2.3. 신규사용 또는 지속사용 HIM과 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석	68
3.2.4. HIM 병용과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석	82
제 4 장 고 찰	91
제 5 장 결 론	101
제 6 장 참고 문헌	103
Abstract	118

표 목 차

Table 1. Modified list of HIMs in Korea: Association of HIM use pattern with recurrent severe hyponatremia	28
Table 2. International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) codes used to identify comorbid diseases: Association of HIM use pattern with recurrent severe hyponatremia	32
Table 3. Revised list of HIM in Part 1: Association of HIM use pattern with severe hyponatremia.....	39
Table 4. Baseline characteristics of the populations: Association of HIM use with recurrent severe hyponatremia	48
Table 5. Multivariate analysis of medication-related factors associated with recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia	51
Table 6. The results of sensitivity analysis for the association between the use of HIMs and recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia: Follow-up period at least 60 days	54
Table 7. The results of sensitivity analysis for the association between the use of HIMs and recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia: Cut-off points with 20 or 40 days of HN recurrence.....	56
Table 8. Baseline characteristics of the populations: Association of HIM use with severe hyponatremia	61
Table 9. Multivariate analysis of medication-related factors associated with severe hyponatremia.....	64

Table 10. Post-hoc analysis: medication-related factors associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan	66
Table 11. The association of newly started HIM with severe hyponatremia compared to persistently used HIM.....	70
Table 12. Post-hoc analysis of newly started HIM associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan, compared to persistently used HIM.....	73
Table 13. The results of sensitivity analysis for the association between the newly started HIMs and severe hyponatremia according to the period before the index date (M1).....	76
Table 14. The results of sensitivity analysis for the association between the newly started HIMs and severe hyponatremia according to the number of days of HIM use within the 28 days before the index date (M1)	79
Table 15. The association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia according to the hyponatremia-inducing mechanism.....	83
Table 16. The association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia: The combination with individual HIMs.....	84
Table 17. Post-hoc analysis of concurrently used HIMs according to the hyponatremia-inducing mechanism associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan	88
Table 18. The results of sensitivity analysis for the association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia according to the number of days of combination.....	89

그림 목차

Figure 1. Algorithm for the diagnosis and management of hyponatremia.....	4
Figure 2. The flow of data generation of Health Insurance Review and Assessment Service-Adult Patient Sample (HIRA-APS)	24
Figure 3. The layout of the research design: Association of HIM use with severe hyponatremia.....	42
Figure 4. A flowchart showing the patient selection process: Association of HIM use with severe hyponatremia	47
Figure 5. A flowchart showing the patient selection process: Association of HIM use with severe hyponatremia.	59
Figure 6. Standardized mean differences between older adults with hyponatremia and without hyponatremia in HIRA-APS 2015-2019.....	60
Figure 7. The adjusted odds ratios for severe hyponatremia in newly started HIMs users compared to those with the persistent users (blue) and non-users (navy blue), and persistent HIMs users compared with non-users (grey)	72
Figure 8. The adjusted odds ratio for the association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia	86

제1장 서론

1.1. 저나트륨혈증

1.1.1. 저나트륨혈증의 개념과 병인

저나트륨혈증은 혈청 나트륨농도가 135 mEq/L 미만인 것으로 정의하며, 노인에서 흔한 전해질 장애 중 하나이다[1, 2]. 혈청 나트륨농도에 따라 경도(mild, 130-134 mEq/L), 중등도(moderate, 125-129 mEq/L), 중증(severe, 125 mEq/L 미만) 저나트륨혈증으로 분류하며, 중증 저나트륨혈증에서 관련 증상이 더 흔하게 나타나는 것으로 알려져 있다[3].

저나트륨혈증의 진행 속도 및 지속 시간에 따라 급성과 만성 저나트륨혈증으로 나누어 즉각적인 치료가 필요한 환자를 분류한다. 급성 저나트륨혈증은 발생 후 48시간 이내로 뇌부종이나 발작과 같은 합병증의 위험이 더 크기 때문에, 신속하고 적극적인 치료가 요구된다[4]. 저나트륨혈증의 심각한 증상은 뇌부종과 두개 내압의 증가로 인한 것으로[5], 뇌와 혈장 간의 삼투 차이에 의해 세포외 구획에서 세포내로의 수분이동으로 뇌세포가 팽창하는 과정이 급속하게 진행되어 뇌가 저장성(hypotonic) 환경에 적응할 시간이 없을 때 주로 발생한다[6]. 뇌는 저장성 수분 유입에 대한 신속 적응(rapid adaptation)으로 즉각적으로 뇌세포로부터 수분과 전해질을 배출시켜 뇌부종을 개선시킨 후, 느린

적응(slow adaptation) 과정을 통해 myoinositol이나 glutamate와 같은 유기 삼투질과 뇌세포의 수분 배출로 뇌 용적을 정상화 시키는데, 이 과정이 최대 48시간 이내에 이루어진다. 그러므로 급성 저나트륨혈증을 만성 저나트륨혈증과 구분하는 기준으로 48시간을 사용한다[7]. 만성 저나트륨혈증은 발생 후 48시간 이상이거나 지속 기간이 불명확한 것으로 과교정을 피하기 위한 모니터링의 필요성이 더 크다[8]. 그러나 혈청 나트륨 농도가 언제부터 감소했는지 확인하기가 어렵기 때문에 급/만성으로 분류하기 어려운 경우가 많다.

저나트륨혈증은 혈청 나트륨 수치의 감소 정도와 속도에 따라 무증상이거나 증증에 이르기까지 다양한 증상이 나타나, 증상의 증증도에 따라 분류한다. 무증상이거나 두드러지지 않는 경한 증상을 나타내는 경증 저나트륨혈증과 구토가 동반되지 않는 구역감, 혼돈, 두통, 쇠약함 등의 증상을 보이는 중등도 저나트륨혈증, 그리고 구토, 심호흡 곤란, 혼미, 발작 및 혼수상태와 같은 생명을 위협하는 중대한 증상에 이르는 증증 저나트륨혈증으로 구분할 수 있다[9].

저나트륨혈증은 혈장 삼투압농도에 따라 등장성(isotonic), 고장성(hypertonic), 저장성(hypotonic) 저나트륨혈증으로 분류한다(Figure 1). 등장성 저나트륨혈증은 혈장 삼투압농도가 정상 범위에 있어 가성 저나트륨혈증(pseudo-hyponatremia)이라고 불리기도 하며 고단백혈증, 고지혈증, 고혈당증 등이 원인으로 알려져 있다[10, 11]. 등장성 저나트륨혈증은 혈장 내에 지질이나 단백질이 과도하게 상승되어 있지만, 혈장내 수분은 감소되어 혈장 삼투압 농도가 크게 변화하지 않고

정상 범위를 나타낸다[6]. 고장성 저나트륨혈증은 나트륨 이외의 용질이 혈장에 상승되어 상대적으로 낮은 나트륨 농도를 나타내는 것으로, 탈수를 동반한 심각한 고혈당증이나 mannitol, 방사선 조영제 등이 원인으로 알려져 있다[12].

저장성 저나트륨혈증은 가장 흔한 형태의 저나트륨혈증으로 세포외액의 상태에 따라 저혈량성(hypovolemic), 정상혈량성(euvolemic) 및 고혈량성(hypervolemic) 저나트륨혈증으로 구분한다. 저혈량성 저나트륨혈증은 나트륨의 과도한 손실이 발생한 것으로 특히, thiazide계 이뇨제를 복용하는 환자에서 흔하다. 정상혈량성 저나트륨혈증은 세포외액의 나트륨은 거의 그대로이지만, 체수분 전체가 증가하거나 세포외액의 부피가 증가한 상태로 항이노호르몬부적절분비증후군(syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH)으로 인해 발생하는 경우가 대부분이다. 고혈량성 저나트륨혈증은 심부전, 간경화증 또는 신증후군이 있는 환자와 같이 나트륨과 수분 배설이 잘 되지 않는 상태에서 세포외액의 과도한 부피팽창으로 발생한다[8, 13].

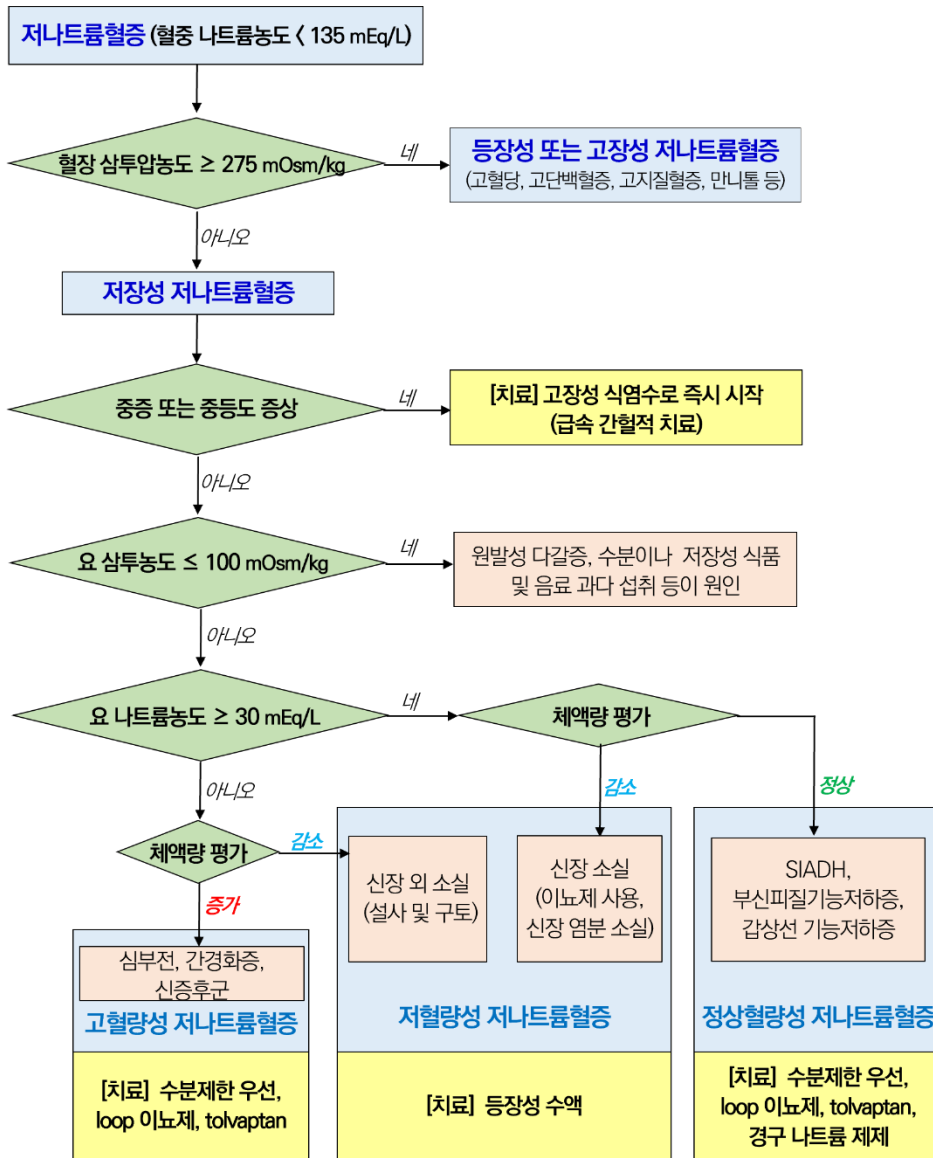


Figure 1. Algorithm for the diagnosis and management of hyponatremia.

1.1.2. 저나트륨혈증의 치료

저장성 저나트륨혈증의 치료는 임상 증상의 유무와 급/만성에 대한 평가를 기반으로 응급도를 고려하여 고장 식염수인 3% NaCl 또는 0.9% NaCl을 사용하여 교정한다. 증상이 있는 급/만성 저나트륨혈증은 뇌압이 증가한 것으로 판단하여 고장성 식염수인 3% NaCl를 투여한다(Figure 1)[14]. 이를 통해 혈청 나트륨을 4-6 mEq/L 상승시켜 뇌부종이 완화되면 저나트륨혈증의 원인에 따라 치료를 진행한다. 증상이 없는 급성 저나트륨혈증은 임상적으로 증대한 뇌부종이 아직 시작되지 않은 것을 의미하므로 즉각적인 고장성 식염수 투여보다 원인에 대한 감별을 우선 진행한다. 증상이 없는 만성 저나트륨혈증도 즉각적인 교정이 필요한 것은 아니므로 갑상선저하증, 부신저하증, SIADH 등 원인 질환에 대한 감별진단을 적극적으로 시행한다. 체액과다 저나트륨혈증은 심부전이나 간경화증 환자에서 주로 볼 수 있는데, 초기치료로 나트륨과 수분 제한을 한 이후 유리 수분 배설 증가를 위해 loop 이뇨제나 수분배설에 보다 극적인 효과를 보이는 arginine vasopressin 길항제(vaptan) 치료를 고려할 수 있다[15, 16]. 또, 정상혈량성 저나트륨혈증인 SIADH 역시 수분 제한이 초기 치료이고, 경구 나트륨 제제와 loop 이뇨제, vaptan을 이차 치료제로 사용할 수 있다. 체액 부족 저나트륨혈증에서는 등장성 수액을 투여하여 세포외액량을 회복시켜 vasopressin의 분비를 줄이게 된다[4, 17]. 현재 국내에는 vaptan 계열 약물로는 tolvaptan만 허가 받았으며, 저나트륨혈증에서 이의 적응증은 임상적으로 유의한 고혈량성 또는 정상혈량성인 저나트륨혈증(혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만의

저나트륨혈증, 또는 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는
저나트륨혈증)의 치료이고, 최대 30일까지 건강보험급여인정을 받고 있다.

1.1.3. 저나트륨혈증의 유병률

저나트륨혈증은 성인과 어린이 모두에게 발생하는 가장 흔한 전해질 이상으로 유병률이 잘 확립되어 있지 않고, 연구된 환자 집단에 따라 다르지만 성인에서 5%, 65세 이상 노인에서 11-23%, 입원환자에서 25-43%, 심부전환자에서 30%, 암이나 간경화증 환자에서는 50%에 달하는 것으로 추정된다[9, 18, 19]. 2013년에 발표된 의료환경에 따른 저나트륨혈증 유병률에 관한 53건의 연구에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면, 지역사회 획득성 저나트륨혈증의 유병률은 노인병동 환자에서 22.2% (95%CI 20.2-24.3), 중증 저나트륨혈증(125 mEq/L 미만)의 유병률은 4.5% (95%CI 3.0-6.1)이었으며, 일반병동 환자에서는 저나트륨혈증은 6.0% (95%CI 5.9-6.1), 중증 저나트륨혈증의 유병률은 0.8% (95%CI 0.7-0.8)로 보고하였으며, 한 건의 연구에서 중환자실 환자에서 저나트륨혈증 유병률은 17.2% [standard errors (SE) 7.0], 중증 저나트륨혈증의 유병률은 10.3% (SE 5.6)로 보고하였다[20]. 외래환경에서는 병원 외래환자에서 가장 높은 저나트륨혈증 유병률인 14.5% (95% CI 14.2-14.7), 중증 저나트륨혈증 1.0% (95% CI 0.9-1.0)을 보였다. 병원획득성 저나트륨혈증의 유병률에 대한 연구에서, 혈청 나트륨농도 130 mEq/L 미만의 유병률은 노인병동에서 14.8% (95% CI 11.5-18.1), 다른 일반 병동에서 6.9% (95% CI 4.9-8.9)로 보고하였다. 혈청 나트륨농도를 135 mEq/L 와 125 mEq/L 미만으로 설정하여도 유사한 결과를 보였다.

그런데 요양원 거주 노인의 저나트륨혈증 유병률은 18%로 나타난 반면, 연간 1회 이상 저나트륨혈증 에피소드를 겪은 환자는 53%로 산출되어 저나트륨혈증의 과소 진단 가능성을 보고한 연구가 있고[21], 저나트륨혈증 위험이 있는 환자들이 모두 혈청 나트륨 검사를 받는 것은 아니어서 저나트륨혈증 진단이 누락될 수 있어[22], 실제 저나트륨혈증의 유병률은 더 높을 것으로 예상된다. 또한 저나트륨혈증은 오심, 구토, 두통, 혼동, 피로감, 나약해짐 등과 같은 비특이적 증상뿐 아니라 무증상이거나 드문 증상을 나타내는 경우도 있어 임상 현장에서 종종 다른 질환으로 오인되거나 진단이 누락되는 경향이 있다[23, 24]. 그러나 중증 저나트륨혈증은 발작이나 혼수 상태를 포함하는 생명을 위협하는 중대한 증상과 호흡부전 및 뇌부종으로 인한 사망으로 이어질 수 있어 저나트륨혈증에 대한 인식 확대가 요구된다[9, 25].

1.2. 저나트륨혈증의 위험인자 및 부정적 임상결과와의 관련성

저나트륨혈증은 이환율 및 사망률과 같은 부정적 임상결과와의 관련성이 높은 것으로 보고되었다[26-29]. 경증 저나트륨혈증 입원환자에서도 정상 환자에 비해 사망 위험이 2배 높았고[30], Corona 등의 메타분석 연구에서는 심근경색이나 간경화증 및 폐 감염과 같은 다양한 임상상태의 환자군에서도 모두 저나트륨혈증이 사망률 증가의 예측인자로 확인되었으며, 저나트륨혈증 관련 사망 위험은 혈중 나트륨 농도가 낮을수록 유의하게 높아지는 것으로 확인되었다[29]. 또한, 입원 중 저나트륨혈증이 발생한 환자는 발생하지 않은 환자에 비해 입원 기간 연장[31], 재입원율의 상승, 재입원까지 소요 시간 단축[32, 33], 병원관련 서비스 이용 및 건강관련 비용도 증가하는 것으로 나타났다[34, 35].

낙상이나 골절과 저나트륨혈증의 위험을 분석한 미국의 노인환자 코호트 연구에서 아급성 저나트륨혈증 환자는 심각한 낙상이나 고관절 골절의 위험 비율(hazard ratio)이 1.4배 높았고[36], 또 다른 연구에서도 병원내 낙상을 경험한 환자나 경증 저나트륨혈증 환자의 낙상과의 상관성은 일반 환자에 비해 2-3배 높은 것으로 보고되었다[37, 38]. 저나트륨혈증은 골다공증 및 골절의 2차 원인으로 중증도에 따라 그 위험이 비례하여 증가하며[39, 40], 저나트륨혈증 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 진단 이전 낙상 비율이 더 높을 뿐 아니라 이후 약 7년 동안 비척추 골절 발생률도 유의하게 높았다[41]. 만성 경증인 노인에서도 저나트륨혈증은 인지 결핍이나 보행장애 및 낙상, 골절의 위험 증가와 관련이 있는 것으로 확인되었다[42]. 또한 무증상인 저나트륨혈증 환자에서도 저나트륨혈증은

노쇠, 낙상, 재입원, 사망률의 증가 등 다양한 부정적인 임상결과와의 상관성이 보고되고 있으며[21, 36, 43], 증상이 있는 중증 저나트륨혈증으로 입원한 노인환자의 70%가 이전부터 치료되지 않은 저나트륨혈증을 보유하고 있는 것으로 확인되었다[44].

저나트륨혈증의 대표적인 위험인자는 높은 연령이며, 노인이 저나트륨혈증 발생 위험에 더 취약한 데에는 다양한 원인이 있다. 노인환자의 경우 수분 배설의 감소 및 체수분량 감소와 삼투 자극에 대해 민감도가 높아지는 등 노화와 관련된 생리학적 변화로 생리 기능이 저하되기 때문이다[45, 46]. 또한, 심부전, 신부전, 폐렴, 탈수, 신경계 질환과 같은 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 다양한 병존질환을 하나 이상 갖고 있을 가능성이 높고, 그로 인한 다약제 복용 가능성도 높기 때문이다[47, 48].

요양원 거주 노인 또는 입원한 노인 환자에서는 일반 입원 환자에 비해 저나트륨혈증의 위험이 3-4배 더 높아지는 것으로 보고되었고[20, 49, 50], 남성보다는 여성에서 저나트륨혈증 위험이 더 높으며[51], 암이나 심부전, 신부전 및 간경화증과 같은 병존질환 등도 저나트륨혈증의 위험인자로 알려져 있다[52]. 또한 저나트륨혈증의 과거력도 저나트륨혈증의 주요한 위험인자로 알려져 있는데[53], 항우울제 치료받은 우울증 환자 대상 연구 결과 과거 기왕력은 저나트륨혈증의 발생에 대한 독립적인 위험인자로 확인되었다[54].

CCI 점수(Charlson comorbidity index score)는 다양한 동반 질환에 대해 부여된 임상적 가중치의 합으로 구성되어 점수가 높을수록 높은

사망 위험과 심각한 동반질환 상태를 나타내는 임상 도구로 다양한 임상 인구집단에서 매우 민감하고 유효한 척도임이 입증되어 왔다[55]. 저나트륨혈증 환자군에서 CCI 점수는 사망의 위험을 증가시키는 것으로 연구되었는데, 중증 저나트륨혈증으로 입원한 환자 코호트 연구에서 CCI 점수는 환자의 사망 위험을 높이는 가장 중요한 예측인자로 확인되었고[56], 응급실을 방문한 중증 저나트륨혈증 노인환자 대상 연구에서도 CCI 점수는 사망 위험 증가와 유의한 관련성을 보였다[52].

노쇠(frailty)는 연령과 관련된 의학적 증후군으로 삶의 질 저하 및 장애나 입원, 사망 등 건강의 나쁜 예후에 영향을 미칠 위험성이 있어 고령화 시대에 주목받고 있는 문제이며, 저나트륨혈증의 가능성이 높은 노인환자 대상 연구에서 고려해야할 변수이다. 노쇠와 저나트륨혈증 사이의 연관성에 관한 연구 결과, 캐나다 연구에서 나트륨이상증과 노쇠는 유의한 상관성을 보였지만, 노쇠를 보정하면 연령과 나트륨이상증과의 상관성은 유의하지 않은 것으로 보고하였다[43]. 입원한 심부전 환자 대상의 일본 연구에서도 저나트륨혈증이 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 노쇠할 가능성이 1.49배 높은 것으로 나타났다[57]. 이와 같이 노쇠는 저나트륨혈증과 유의한 상관성을 보이는데, 또 다른 연구에서는 저나트륨혈증은 노쇠로 인한 전반적인 기능 저하를 반영하는 예후인자로도 해석할 수 있다고도 보고하였다[58].

1.3. 약물 유발 저나트륨혈증

약물은 저나트륨혈증의 주요한 위험인자로, 노인에서 흔히 사용하는 다수의 약물들이 저나트륨혈증을 유발하는 약물(hyponatremia-inducing medication, HIM)로 알려져 있다. 1959년 5명의 환자에서 이노제 유발 저나트륨혈증의 사례 보고[59] 및 1966년 chlorpropamide, carbamazepine, vincristine 사용 환자에서 저나트륨혈증 사례 보고 이후로[60-62], 다양한 약물과 저나트륨혈증의 관련성이 보고되었다[63, 64].

이노제는 저나트륨혈증과의 관련성이 가장 많이 보고된 약물로, 특히 thiazide계 이노제(thiazide 및 thiazide-like 이노제)는 원위 세뇨관에서 나트륨의 재흡수를 억제하여 수분과 나트륨 배설을 직접적으로 증가시켜 저나트륨혈증에 기여하는 것으로 알려져 있다[65]. 이노제 유발 저나트륨혈증은 약물치료 시작 직후부터 몇 주에 걸쳐 지연되어 발생하기도 한다[66]. Desmopressin과 관련된 저나트륨혈증의 위험 증가도 개별 사례 및 메타분석 연구에서 보고되었는데, 집합관에 직접 vasopressin 유사 효과를 나타내 신장의 수분 재흡수가 증가되므로 수분 섭취를 제한하지 않으면 저나트륨혈증을 유발하게 된다[67]. 항정신병약물(antipsychotics), 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), 선택적 세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs)와 같은 정신작용약물(psychotropics)은 SIADH를 유발하여 저나트륨혈증의

위험을 높이는 것으로 알려져 있다[68]. 특히 SSRIs, SNRIs, mirtazapine이 저나트륨혈증의 관련성이 높은 것으로 보고되었고, TCAs와 bupropion, trazodone은 관련성이 적은 것으로 보고되었다[69]. 또 다른 연구에서는 mianserin을 제외한 모든 항우울제가 저나트륨혈증 위험을 높이며, 특히 citalopram이 저나트륨혈증 위험 증가와 관련성이 높은 반면 duloxetine, venlafaxine, mirtazapine은 낮은 것으로 보고하였다[70]. 항정신병약물의 경우, 사례보고 이외에 국제 약물유해사례 보고자료인 VigiBase (WHO global individual case safety report database system)를 분석하여 저나트륨혈증과의 연관성을 보고한 연구도 있다[71]. 저나트륨혈증과의 관련성이 가장 많이 보고된 항경련제는 carbamazepine과 oxcarbazepine으로 항이노호르몬 증가로 인한 SIADH 유발 기전으로 알려져 있고[72], 최근 sodium valproate, lamotrigine, levetiracetam, gabapentin등의 다른 성분에서의 저나트륨혈증 관련성도 보고되고 있다[73].

항암제에서는 vincristine이 SIADH에 의한 저나트륨혈증과 관련 있는 것으로 알려져 있으며, 신독성방지를 위해 다량의 저장액과 함께 투여되는 cisplatin과 carboplatin 및 출혈성 방광염 예방을 위해 다량의 수분 섭취를 권장하는 cyclophosphamide 등도 저나트륨혈증과의 관련성이 보고되고 있다[74]. 이외에 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitors, PPIs) [75]나 마약성 진통제[76] 등도 저나트륨혈증의 위험을 높이는 약물로 드물게 보고되었다.

Liamis 등은 2008년 리뷰논문을 통해 HIM의 유발 기전과 임상 근거에 대해 종합하였고[77], 이후 2019년 최근 문헌에 근거하여 HIM목록을 업데이트 하였다[78]. Ramos [79]와 Buffington [80] 등의 리뷰논문에서도 HIM목록을 포함하고 있으며, 약인성 질병을 엮은 책 『Drug-Induced Diseases: Prevention, detection, and management』 [81]의 ‘Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Diabetes Insipidus’ 챕터에서도 SIADH를 유발하는 약물의 기전과 유병률 등을 확인할 수 있다.

특히 노인에서 약물 사용을 최적화하기 위한 약물 검토 도구들에서도 저나트륨혈증 유발 약물에 관한 항목을 포함하여 사용에 주의할 것을 권고하고 있다. AGS (American Geriatric Society) Beers Criteria [82]에서는 desmopressin에 대해 저나트륨혈증 유발 관련 고위험 약물로 야간 빈뇨나 다뇨 치료에 사용하지 않도록 하며 더 안전한 약물로의 대체치료를 권장하고 있다. 또한 항정신병약물, thiazide계 이뇨제, SNRIs, SSRIs, TCAs, carbamazepine, oxcarbazepine, mirtazapine 및 tramadol은 저나트륨혈증이나 SIADH를 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 주의하여 사용하고. 약물을 새로 시작하거나 용량을 변경할 때에는 나트륨 수치를 면밀히 모니터링할 것도 추천하고 있다. 유럽에서 개발된 약물검토 도구인 STOPP/START (Screening Tool of Older People’s potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment) criteria version 2 [83]에서는 저나트륨혈증 환자에서 thiazide계 이뇨제 사용을 피하도록 권장하고 있고, 최근

저나트륨혈증이 발생했거나 과거력을 가진 환자에서 SSRIs의 사용이
저나트륨혈증을 악화시킬 수 있으므로 사용을 중단하도록 하고 있다.

1.4. HIM과 저나트륨혈증의 상관성 분석 연구의 필요성

앞서 살펴본 바와 같이, 저나트륨혈증은 다양한 원인이 있고, 무증상에서 생명을 위협하는 중증에 이르기까지 증상의 범위도 넓다. 오심이나 두통 및 혼동 등의 비특이적 증상으로 인해 다른 질환과의 감별진단이 어렵고, 무증상인 환자에서 진단이 누락되기 쉽다. 더욱이 약물 유발 저나트륨혈증은 몇 주 이상 지연되어 발생할 수 있어 약물을 새로 시작한 시기의 혈청나트륨농도 검사만으로는 저나트륨혈증의 위험이 간과될 수도 있다. 그러나 저나트륨혈증은 경증이나 무증상 환자조차 부정적 임상결과와의 관련성이 높으므로, 조정가능한 위험 인자의 중재를 통해 저나트륨혈증을 예방하는 것이 중요하다[84]. 특히 약물은 대표적인 조정가능한 인자이므로 HIM을 검토하여 사용을 최소화하는 것은 현재 환자의 저나트륨혈증의 가능성을 확인하고, 향후 저나트륨혈증을 예방하는 효과적인 전략이 될 것이다[23, 85].

약물로 인한 저나트륨혈증에 관련 임상 연구는 혈청 나트륨 수치 변화에 초점을 둔 단일기관 소규모 연구이거나 특정 성분이나 효능군과 저나트륨혈증의 상관성을 분석한 연구가 대부분이지만, 대규모 인구기반 연구도 일부 확인할 수 있었다. 캐나다 노인건강관리 데이터베이스 기반 후향적 코호트 연구[73]와 네덜란드 로테르담의 전향적 코호트 연구를 확인하였고[86], 스웨덴의 경우 청구데이터를 활용해 후향적 환자-대조군 연구설계로 특정 성분과 저나트륨혈증의 상관성에 대해 분석한 몇 건의 연구가 있었다[86, 87].

이스라엘 단일 센터에서 2007년부터 6년간 SIADH로 치료받은 환자 약 200명에 대한 후향적 연구 결과, 약 73.7%가 약물유발 SIADH로 진단받았으며, 약물유발 SIADH 환자의 82.3%가 항우울제, 항경련제, 항정신병약물, 세포독성항암제 및 진통제와 관련이 있는 것으로 확인되었다. SIADH와 관련이 있는 것으로 확인되었다[64].

캐나다 온타리오주에서 2003년부터 2015년 사이에 노인건강관리 데이터베이스를 사용하여 수행한 인구기반 후향적 코호트 연구결과, 저나트륨혈증으로 인한 입원의 위험이 carbamazepine은 비사용 대비 8.2배 높았으며, valproic acid, phenytoin 또는 topiramate 중에 하나를 사용하는 사용자는 2.62배 높은 것으로 보고하였다[73].

네덜란드 로테르담에 거주하는 55세 이상 성인에 대한 전향적 인구기반 코호트 연구인 로테르담연구의 일환으로 1990년부터 4년간 약 5천명을 대상으로 수행한 연구에서 저나트륨혈증은 사망의 위험을 17% 높이며, 저나트륨혈증의 위험인자로는 칼륨보존이뇨제[adjusted odds ratio (aOR) 3.64, 95% confidence interval (95% CI) 1.94-6.82], 항경련제(aOR 2.98, 95% CI 1.54-5.76), thiazide계 이뇨제(aOR 1.66, 95% CI 1.18-2.33), 벤조디아제핀(aOR 1.43, 95% CI 1.07-1.90)으로 확인되었다[86]. 로테르담연구의 일환으로 수행된 또다른 연구에서는 저나트륨혈증 발생 시에 thiazide계 이뇨제에 노출된 환자 비율은 32.4%이었고, 비사용 대비 저나트륨혈증의 위험이 약 5배 높아지는 것으로 확인되었다[87].

최근 연구에서 저나트륨혈증에 대한 HIM의 영향은 시간경과에 따라 다를 수 있다는 보고가 있다. 뇌가 부종을 방어하기 위해 몇 시간에서 며칠 이내에 저나트륨혈증에 적응할 수 있기 때문이다[9, 88]. Mannheimer 등은 thiazide계 이뇨제 시작 이후 시간 경과에 따른 저나트륨혈증으로 인한 입원의 위험이 첫 한달 동안 폭발적으로 증가했고, 이후 시간의존적으로 낮아진다고 보고하였다[89]. Barber 등은 thiazide 계 이뇨제 시작 이후 저나트륨혈증이 발현될 때까지의 시간을 메타분석한 결과 8-30일의 다양한 편차를 보인다고 보고하였다[90].

또한, 약물 사용에 대해 새로 시작한 것인지 또는 지속사용한 것인지 구분하여 저나트륨혈증과의 관련성에 차이가 있음을 보고한 연구도 있다. 새로 시작한 항우울제는 저나트륨혈증으로 인한 입원과 관련이 있었지만, 지속사용 항우울제는 유의한 상관성을 보이지 않았다[91]. 반면, 이탈리아 연구에서는 HIM의 장기 사용으로도 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 보고하여[92] 상반된 결과를 보이고 있다. 그러나 대부분의 연구는 HIM의 신규사용이나 장기 투여 등 실제 약물 사용 패턴을 고려하지 못한 채 HIM과 저나트륨혈증 사이의 상관성을 분석하고 있어[93, 94], HIM의 시작 이후 시간경과에 따른 저나트륨혈증에의 영향은 충분히 연구되지 않았다.

노인은 복합만성질환과 이에 따른 복잡한 약물요법으로 인해 다약제에 노출될 가능성이 높고[95, 96], thiazide계 이뇨제, 항우울제, 항정신병약물과 같이 잘 알려진 HIM은 노인에서 일반적으로 사용되는 약물이라는 점을 감안하면, 노인은 여러 개의 HIM을 복용할 가능성이 클 것으로 예상된다. 그러나, 노인에서 부적절한 다약제 복용으로 인한

낙상이나 (재)입원 및 의료비 부담 증가 등 다양한 부정적 임상결과와의 연관성에 대한 연구가 보고되고 있고[97], 부적절 다약제로 인한 불필요한 의료적 손실을 예방하기 위해 특히 주의해야 할 약물 및 약물의 조합에 대한 임상 연구도 다수의 문헌에서 보고되고 있는 반면에, HIM 약제 중복이 저나트륨혈증에 미치는 영향을 분석한 연구는 제한적이다. 약물감시프로그램에 보고된 사례분석이거나[98] 단일기관에 한정된 연구로 몇몇 약물과의 병용만을 분석했고[54, 99], carbamazepine과 같은 특정 약물을 동일 효능군내 약물 병용과 비교한 연구정도이다[100]. 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 다수의 약물(군)을 대상으로 대규모 인구기반데이터를 활용해 분석한 연구는 거의 없다.

저나트륨혈증 과거력은 저나트륨혈증의 주요 위험인자로 알려져 있으나[53], 저나트륨혈증 재발에 대한 연구는 제한적이며, 특히 약물에 의한 저나트륨혈증에 관한 연구는 사례 보고에 국한되었다. 3차병원 입원한 75세 이상 입원한 노인환자 대상 이스라엘 연구에서 중등도에서 중증의 저나트륨혈증 환자의 1년내 사망률은 저나트륨혈증으로 한 번 입원한 환자보다 반복 입원한 환자에서 더 높았으며(42.5% vs. 23.8%; $p < 0.001$), 회귀 분석결과 저나트륨혈증으로 인한 재입원은 1년내 사망률을 1.9배 높이는 것으로 확인되었다(95% CI 1.1-3.2)[101]. 그러나 처방의는 HIM에 대한 인식이 부족하거나 치료과정에서 발생한 약물 유발 저나트륨혈증에 적절한 주의를 기울이지 못하여 저나트륨혈증의 과거력이 있는 환자에서 HIM을 인지하지 못하고 사용할 수도 있다. 그러므로 저나트륨혈증의 과거력이 있는 환자에서 HIM을 사용한 것이 재발에 미치는

영향에 대한 연구가 제한적임을 고려할 때, 대규모 인구기반데이터를 활용한 연구가 필요하다.

1.5. 연구의 목적

첫째, 저나트륨혈증을 진단받은 노인 환자에서 진단 이후 HIM의 사용이 중증 저나트륨혈증 재발에 미치는 영향을 분석하고자 하였다[Part 1].

둘째, 노인 환자에서 신규사용 및 지속사용, 병용사용 등 HIM의 사용 패턴에 따른 중증 저나트륨혈증에 미치는 차등 위험을 분석하고자 하였다[Part 2].

제2장 연구 방법

2.1. HIM과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성 연구[Part1]

2.1.1. 연구설계 및 자료원

본 연구에서는 저나트륨혈증으로 이미 진단받은 노인에서 HIM 사용이 중증 저나트륨혈증 재발에 미치는 영향을 분석하기 위해 건강보험심사평가원의 고령환자데이터셋(Health Insurance Review and Assessment Service-Aged Patient Sample, HIRA-APS)을 활용한 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study) 설계를 사용하였다. 건강보험심사평가원의 청구자료는 건강보험공단이 급여 의료서비스를 수행한 요양기관이 공단부담금에 대한 청구시에 수집된 데이터로, 이에 기반해 연간자료로 구축된 환자표본자료는 추정 모집단과 실제 모집단이 95%의 일치도로 대표성이 높은 표본자료이다. HIRA-APS는 65세 이상 전체 노인환자를 기준으로 추출비율 20% (2016년 이전, 연간 약 100만명)에서 10% (2017년 이후, 연간 약 70만명)의 65세 이상 노인환자의 의료서비스 이용정보를 포함하고 있으며, 요양급여비용 청구명세서에서 개인정보를 비식별화 조치하여 1년 단위로 성별과 연령구간에 따라 환자단위 층화 계통 추출해 구축되었다. HIRA-APS는 환자의 인구학적 기초자료와 의료서비스 이용을 통해 발생한 진단, 처치, 약물 처방 내역 및 요양기관정보를 제공하고 있는데, 특히 환자의 입원 및

원외처방에 대한 모든 약물내역을 제공하고 있다(Figure 2) [102]. 본 연구에서는 HIRA-APS 2013부터 2017년까지의 5개년간의 데이터셋을 활용하였다.

본 연구는 서울대학교 생명윤리위원회(IRB No. E1906/002-001)의 승인을 받았다. 연구 대상 자료는 비식별화된 정보로 제공되어 환자 대상 동의는 면제되었다.

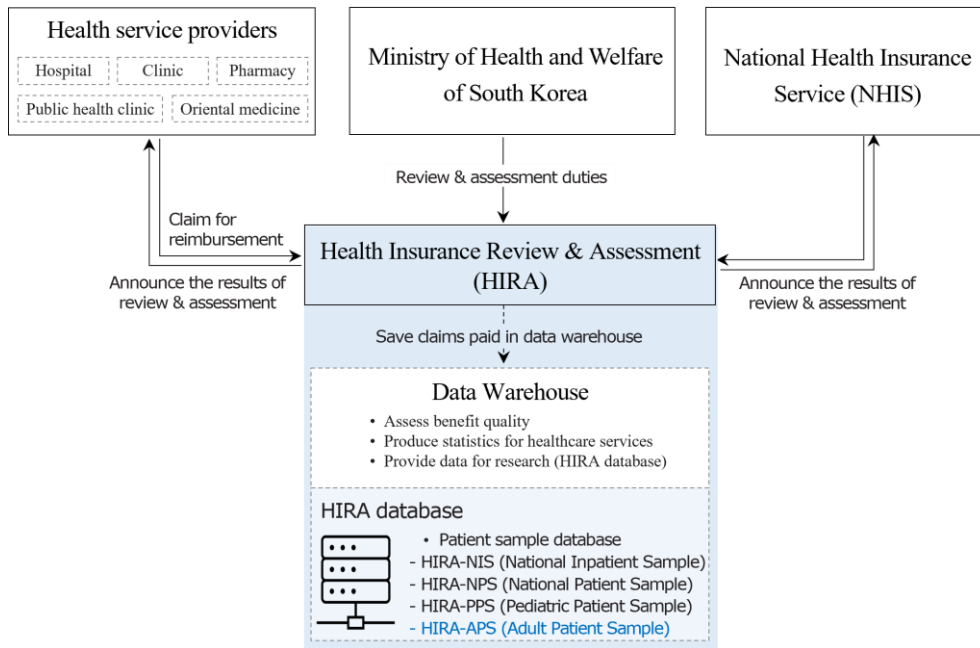


Figure 2. The flow of data generation of Health Insurance Review and Assessment Service-Adult Patient Sample (HIRA-APS)

The Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) plays a role in reviewing claims and assessing healthcare services' appropriateness for reimbursement and quality of healthcare services. The HIRA service provides claims data from health service providers about all data related to medical services. Korean health insurance is a single-insurer system handled by the HIRA and NHIS. The healthcare claims database covers almost 98% of the total population. The HIRA maintains all patient claims databases and four types of annual patient sample databases. The patient sample database is a stratified random sample after dividing all patients from the HIRA claims data into 32 strata. The HIRA-Adult Patient Sample (HIRA-APS) comprises approximately 1 million patients (20%) of patients aged ≥ 65 years until 2016 and approximately 0.7 million patients (10%) after 2017. HIRA-APS contains information on general specifications (age, sex, type of insurance, date of treatment, primary and secondary diagnosis, surgery, etc.), healthcare services (inpatient prescriptions, treatments, days of supply, etc.), other diagnoses (diagnostic code, department, etc.), and outpatient prescriptions (drug name, Anatomical Therapeutic Chemical code, dosage, prescription date, periods, etc.) [102, 103].

2.1.2. 연구 대상자

본 연구에서는 HIRA-APS 2013-2017에 포함된 노인 환자 중 저나트륨혈증을 진단받은 환자 코호트를 구성하여 첫 진단일을 지표일(index date)로 정의하였고, 저나트륨혈증에 대한 상병코드는 제10차 개정 국제질병분류(International Classification of Diseases 10th version, ICD-10)을 기준으로 E87.1(저나트륨혈증)과 E22.2(SIADH) 코드를 사용하였다. 중증 저나트륨혈증 재발 환자는 지표일로부터 최소 30일 이후에 저나트륨혈증 치료를 위해 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여 받은 환자로 조작적 정의하였다. 저나트륨혈증 치료에 관한 최신 연구 및 국내외 진료 지침에서 증상이 있는 급/만성 저나트륨혈증 치료에 고장성 식염수 특히 3% NaCl의 사용을 권장하고 있어 이 약을 처방받은 환자를 중증 저나트륨혈증 재발 환자군으로 포함하였다. 다만, 11.7% NaCl은 수액에 희석하여 저나트륨혈증 치료에 사용할 수 있지만, 저염소혈증 등 다양한 치료에 활용되고 있어 저나트륨혈증 치료로 단정지을 수 없기 때문에 제외하였다. Tolvaptan은 심부전이나 SIADH환자에서 임상적으로 유의한 고혈량성/정상혈량성 저나트륨혈증으로 중증(혈청 나트륨농도 <125mEq/L)이거나 기존 치료(수분 제한, 이뇨제 등)를 할 수 없거나 반응하지 않는 증상성 저나트륨혈증 치료에 허가 받아 요양급여를 인정받고 있어 이 약을 복용하는 환자도 중증 저나트륨혈증 재발 환자군으로 포함하였다[4, 6, 104]. 저나트륨혈증의 상병이 질병 에피소드의 종료 이후에도 계속 이어질 수 있어 중증 저나트륨혈증 치료에 사용되는 약물로만 정의하였다. 지표일로부터 30일 이후에 처음 발생한 날을

재발일(recurrent date)로 정의하였고, 지표 사건으로 진단받은 지 30일 이내에 발생한 저나트륨혈증은 지표 사건에 대한 장기간 또는 지속 치료로 간주하였다. 또한 30일 이후의 재발을 분석하여야 하므로 추적관찰 기간이 30일 미만인 환자는 제외하였다.

대조군은 저나트륨혈증으로 진단받은 환자 중 지표일 이후 당해연도 내에 재발 치료를 위해 3% NaCl 또는 tolvaptan을 처방받지 않은 환자를 대상으로 하였다. 환자군과 연령, 성별, CCI 점수, 코호트 입적일을 매칭 변수로 1:20 성향점수매칭(propensity score matching)하여 대조군을 선정하였다.

2.1.3. 저나트륨혈증 유발 약물

2015년 및 2019년 Beers Criteria[82, 105] 와 최근 리뷰 논문[77-80] 및 『Drug-Induced Diseases: Prevention, detection, and management』[81]를 기반으로 잠재적인 저나트륨혈증 유발 약물 예비목록 24개 약물(군)을 작성하였다. 이 중 근거 문헌에서 저나트륨혈증 유발에 관해 드물게 보고한 11개 약물(군)과 연구 대상환자에서 사용량이 거의 없는 2개의 약물을 제외하여 최종 7개 약물군과 5개의 개별약물을 포함하는 HIM 목록을 본 연구에서 사용하였다(Table 1). 의약품 분류를 위해 WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류 시스템 코드를 사용하였다.

Table 1. Modified list of HIMs in Korea: Association of HIM use pattern with recurrent severe hyponatremia

Class	Medication	ATC codes
Thiazide diuretics	chlorthalidone	C03BA04
	hydrochlorothiazide	C03AA03
	indapamide	C03BA11
	metolazone	C03BA08
	xipamide	C03BA10
Antineoplastic agents	carboplatin	L01XA02
	cisplatin	L01XA01
	cyclophosphamide	L01AA01
	vincristine	L01CA02
Antipsychotics	amisulpride	N05AL05
	aripiprazole	N05AX12
	blonanserin	N05AX
	bromperidol	N05AD06
	chlorpromazine	N05AA01
	clozapine	N05AH02
	haloperidol	N05AD01
	levomepromazine	N05AA02
	lithium	N05AN01
	loxapine	N05AH01
	molindone	N05AE02
	olanzapine	N05AH03
	paliperidone	N05AX13
	perphenazine	N05AB03
	pimozide	N05AG02
	quetiapine	N05AH04
	risperidone	N05AX08
sulpiride	N05AL01	
ziprasidone	N05AE04	
zotepine	N05AX11	

PPIs	dexlansoprazole	A02BC06
	esomeprazole	A02BC05
	ilaprazole	A02BX
	lansoprazole	A02BC03
	omeprazole	A02BC01
	pantoprazole	A02BC02
	rabeprazole	A02BC04
	revaprazan	A02BC
SNRIs	desvenlafaxine	N06AX23
	duloxetine	N06AX21
	milnacipran	N06AX17
	venlafaxine	N06AX16
SSRIs	citalopram	N06AB04
	escitalopram	N06AB10
	fluoxetine	N06AB03
	fluvoxamine	N06AB08
	paroxetine	N06AB05
	sertraline	N06AB06
TCAs	amitriptyline	N06AA09
	amoxapine	N06AA17
	clomipramine	N06AA04
	doxepin	N06AA12
	imipramine	N06AA02
	nortriptyline	N06AA10
Other	desmopressin	H01BA02
	carbamazepine	N03AF01
	oxcarbazepine	N03AF02
	tramadol	N02AX02
	mirtazapine	N06AX11

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; HIMS, hyponatremia-inducing medications; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

2.1.4. 결과 변수

저나트륨혈증으로 진단받은 노인 환자에서 중증 저나트륨혈증 재발에 대한 HIM의 영향을 분석하기 위하여, 재발일 이전 1개월 동안의 누적일수 10일 이상 사용한 HIM을 대상으로 HIM의 개수에 따른 중증 저나트륨혈증 재발과의 상관성 및 개별 HIM과 중증 저나트륨혈증 재발과의 상관성을 분석하였다. 사후 분석(post-hoc analysis)으로 thiazide계 이뇨제와 다른 HIM과의 병용투여에 의한 중증 저나트륨혈증 재발의 영향도 확인하였다.

2.1.5. 교란 변수

환자의 기저 특성 중 저나트륨혈증 발생과 관련 있는 요인으로 보고된 연령, 성별, CCI 점수 및 부신저하증, 압, 울혈성 심부전, 신부전 및 간경화증 등의 주요 기저 질환을 교란 변수에 포함하였다(Table 2). CCI 점수는 노인에서 동반질환의 중증도를 평가할 수 있어 교란 변수에 포함하였다. 교란 변수에 포함된 기저 질환은 저나트륨혈증의 위험 증가와 상관성이 보고된 선행 연구에 기반하여 선정하였고, 특히 압 중에서 소세포폐암에 의한 경우가 가장 흔한 것으로 보고되고 있어 폐암과 이를 제외한 모든 압으로 구분하였다[106]. 기저 질환의 진단 코드는 ICD-10을 기반으로 하였다.

Table 2. International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) codes used to identify comorbid diseases: Association of HIM use pattern with recurrent severe hyponatremia

Comorbidity	ICD-10 diagnosis codes
Adrenal insufficiency	E27, K701, K703, K704
Alcoholism	E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, P043, Q860, T51, Y90, Y91, Z502, Z714
Cancer (excluding lung cancer)	C (excluding C33, C34)
Cerebrovascular diseases	I60, I61, I62, I63, I64, I69
CHF	I099, I110, I130, I132, I255, I42, I43, I50
COPD	J44
Depression	F3, F920, F412, F530, F063
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14, G590, G632, H280, H360, M142, M146, N083, O24, P702
Epilepsy	G40, G41
Hypertension (excluding CHF)	I10, I11, I12, I13, I14, I15, O10, O11, O13, O16, P292 (excluding I099, I110, I130, I132, I255, I42, I43, I50)
Hypothyroidism	E03, E063
Ischemic heart disease	I20-I25 (excluding I255)
Liver cirrhosis	K74, K702, K703, K717, K761, P788, K72, K766, K767, I85, I864, I982, I983
Lung cancer	C33, C34
Malnutrition	E40–E46
Nocturia	R351, R352
Pancreatic disease	K85, K860, K861
Pneumonia	J12–J18
Pulmonary embolism	I26
Renal failure	N18, N19
Schizophrenia	F2
Sepsis	A41

CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

2.1.6. 통계 분석

본 연구는 청구데이터를 활용한 환자-대조군 연구로 선택 편향을 최소화하고, 교란요인을 통제하기 위해 성향점수매칭을 수행하였다. 환자군과 대조군의 선정 연도가 동일하도록 HIRA-APS 2013-2017 연도별로 성향점수매칭을 수행하였고, 성향점수는 연령, 성별, CCI 점수, 코호트 입적일을 공변량으로 로지스틱 회귀분석을 통해 중증 저나트륨혈증 재발 환자군에 포함될 확률값으로 산출하였다. 매칭 방법은 환자군의 성향점수와 가장 유사한 대상을 대조군에서 찾는 최근접이웃짝짓기(nearest neighbor matching)를 이용하여 1:20 매칭을 하였다. 환자군과 대조군의 매칭 비율이 1:5 이상에서 검정력의 증가가 크지 않지만, 대조군의 표본수를 충분히 활용할 수 있는 매칭 비율로 1:20을 활용하였다. 각 변수에서 환자군과 대조군의 차이는 표준화된 평균차이(standardized mean difference)를 기준으로 평가하였고, 표준화된 평균차이가 0.1 미만인 경우, 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 정하였다.

환자군과 대조군의 인구학적 특성을 요약하기 위하여, 두 그룹 간 유의성 검정으로 연속형 변수에서는 Student's t-test를 사용하고, 범주형 변수에서는 카이제곱 검정을 사용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. HIM 사용과 저나트륨혈증 재발과의 상관성을 분석하기 위해 연령, 성별, CCI 점수 및 22개 주요 기저질환을 보정변수로 조정한 후, 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression)을 수행하여 산출된 보정 오즈비(aOR)와 95% 신뢰구간(95% CI)으로 통계적 유의성을 검증하였다($p < 0.05$).

연구 결과의 신뢰성을 높이기 위해 수행한 민감도 분석(sensitivity analysis)에서, 추적관찰 기간의 제한으로 제외된 환자들의 영향을 고려하기 위해 추적관찰기간을 60일로 분석하였고, 저나트륨혈증 재발일이 지표일에서 20일과 40일 이후로 하여 분석하였다. 데이터 관리 및 통계 분석은 SAS 소프트웨어 버전 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)를 사용하여 수행되었다.

2.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 연구[Part 2]

2.2.1. 연구설계 및 자료원

본 연구에서는 저나트륨혈증 유발 약물을 새로 시작하거나 동시에 사용하는 것이 중증 저나트륨혈증 발생에 미치는 영향을 분석하기 위해 HIRA-APS를 활용한 환자-대조군 연구(case-control study) 설계로 분석을 수행하였다. 본 연구에서는 HIRA-APS 2015부터 2019년까지 5개년간의 데이터셋을 활용하였다.

본 연구는 서울대학교 생명윤리위원회(IRB No. 2107/003-005)의 승인을 받았다. 연구 대상 자료는 비식별화된 정보로 제공되어 환자 대상 동의는 면제되었다.

2.2.2. 연구 대상자

본 연구에서는 중증 저나트륨혈증을 저나트륨혈증 진단코드를 주상병으로 입원했거나 저나트륨혈증 치료를 위해 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여 받은 중증 또는 증상성 저나트륨혈증으로 조작적 정의하였다. 본 연구에서 활용한 HIRA-APS는 실험실 수치를 포함하지 않아 혈청 나트륨농도를 기준으로 대상환자를 선정할 수 없기 때문에 청구데이터에서 확인 가능한 주상병과 입원여부 및 중증이나 증상성으로 허가적응증을 받아 처방되고 있는 약물을 기반으로 조작적 정의를 하였다. 저나트륨혈증의 진단코드는 ICD-10코드 기준으로 E87.1(저나트륨혈증)과 E22.2(SIADH)를 사용하였다. 저나트륨혈증 치료에 관한 최신 연구 및 국내외 진료 지침에서 증상이 있는 급/만성 저나트륨혈증 치료에 고장성 식염수로 3% NaCl의 사용을 권장하고 있어 이 약을 처방받은 환자를 중증 저나트륨혈증 환자군으로 포함하였다. 다만, 11.7% NaCl은 수액에 희석하여 저나트륨혈증 치료에 사용할 수 있지만, 저염소혈증 등 다양한 치료에 활용되고 있어 저나트륨혈증 치료라고 단정지을 수 없기 때문에 제외하였다. Tolvaptan은 심부전이나 SIADH환자에서 임상적으로 유의한 고혈량성/정상혈량성 저나트륨혈증으로 중증(혈청 나트륨농도 <math>< 125\text{mEq/L}</math>)이거나 기존 치료(수분 제한, 이뇨제 등)를 할 수 없거나 반응하지 않는 증상성 저나트륨혈증 치료에 허가 받아 요양급여를 인정받고 있어 이 약을 복용하는 환자도 중증 저나트륨혈증 환자군으로 포함하였다[4, 6, 104]. 다만, tolvaptan의 적응증으로 2019년 6월에 추가된 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(Q61.2)으로 처방받은 환자는 저나트륨혈증 치료 목적이 아니므로 제외하였다. 고령환자데이터셋은 당해연도의 처방

자료만으로 구성되어 있고, 환자의 전년도 처방은 포함되지 않았기 때문에 전년도에 처방받아 당해연도까지 지속 복용하고 있는 약물에 대한 정보가 미비한 구간을 배제하기 위하여 중증 저나트륨혈증이 1-3월 사이에 발생한 환자는 제외하고, 4월 이후에 발생한 환자만 대상환자군에 포함하였다.

대조군은 당해연도 기간 전체에서 저나트륨혈증 치료에 사용되는 3% NaCl과 tolvaptan 처방이 없고, 모든 상병내역에서 저나트륨혈증 진단코드가 없는 환자를 대상으로 하였다. 환자군과 연령, 성별, 보험종별, CCI 점수, frailty 점수, 지표일 및 저나트륨혈증 관련 22개 주요 관련 질환을 매칭 변수로 환자군과 1:10 성향점수매칭하여 대조군을 선정하였다.

2.2.3. 저나트륨혈증 유발 약물

Part 1 연구 이후, 추가적인 문헌고찰을 통해 저나트륨혈증과의 상관성이 보고된 약물들을 확인하였고, Part 2 연구에서는 수정보완한 HIM목록을 사용하였다. carbamazepine과 oxcarbazepine를 포함하여 항경련제를 약물군으로 추가하였고, tramadol을 포함하는 마약성 진통제를 약물군으로 추가하였다. 또한 저나트륨혈증 유발 기전에 따라, thiazide계 이뇨제, 외인성 항이뇨 호르몬 유사체인 desmopressin 및 SIADH 유발 약물(항암제, 항경련제, 항정신병제, 마약성 진통제, PPIs, SNRIs, SSRIs, TCAs 및 mirtazapine)로 분류하였다. 의약품 분류를 위해 ATC 분류 시스템을 사용하였다(Table 3).

Table 3. Revised list of HIM in Part 1: Association of HIM use pattern with severe hyponatremia

Class	Medication	ATC codes
Exogenous antidiuretic hormone analogs		
	Desmopressin	
Medication that alters sodium and water homeostasis		
	Thiazide diuretics	
Medications causing SIADH		
	Antineoplastic agents	
	Antipsychotics	
	PPIs	
	SNRIs	
	SSRIs	
	TCAAs	
Anticonvulsants	carbamazepine	N03AF01
	gabapentin	N03AX12
	lamotrigine	N03AX09
	levetiracetam	N03AX14
	oxcarbazepine	N03AF02
	phenytoin	N03AB02
	valproic acid (sodium valproate)	N03AG01
	topiramate	N03AX11
Opioids (Including tramadol)	alfentanil	N01AH02
	buprenorphine	N02AE01
	butorphanol	N02AF01
	codeine	R05DA04, N02AJ09
	dihydrocodeine	N02AA08, N02AA58
	fentanyl	N02AB03

	hydromorphone	N02AA03
	morphine	N02AA01
	nalbuphine	N02AF02
	oxycodone	N02AA05, N02AA55
	pethidine	N02AB02
	remifentanyl	N01AH06
	sufentanyl	N01AH03
	tapentadol	N02AX06
	tramadol	N02AX02
Other	mirtazapine	N06AX11

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; HIMS, hyponatremia-inducing medications; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

2.2.4. 결과 변수

약물 노출 기간은 지표일 이전 28일(M1 기간)로 정의하였고, 약물 노출은 M1기간에 3일 이상 사용한 HIM으로 정의하였다. HIM수는 M1기간에 3일 이상 사용한 모든 HIM의 개수를 합산하였고, 약물 수는 M1기간에 3일 이상 사용한 모든 약물의 수를 합산하였다.

HIM의 사용패턴은 신규사용, 지속사용 및 병용사용으로 구분하였다. 신규사용(newly started)은 M1 기간 중에 3일 이상 사용한 HIM으로 지표일 이전 28일-56일(M0 기간)에 사용이 없는 경우로 정의하였고, 지속사용(persistently used)은 M0 기간과 M1 기간에 모두 사용된 HIM으로 정의하였다. 비사용 대비 신규사용과 지속사용의 오즈비 및 지속사용 대비 신규사용의 오즈비를 산출하였다.

병용사용(concurrent use)은 M1 기간 중에 최소 1일 이상 2개의 HIM을 동시에 사용한 경우로 정의하였고, 저나트륨혈증 유발 기전에 따라 thiazide계 이뇨제, desmopressin 및 SIADH 유발 약물로 분류하여, 저나트륨혈증 유발 기전에 따른 HIM 병용사용과 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 분석하였고, 특별히 중증 저나트륨혈증 발생 위험을 높이는 개별 HIM의 병용조합을 확인하였다(Figure 3).

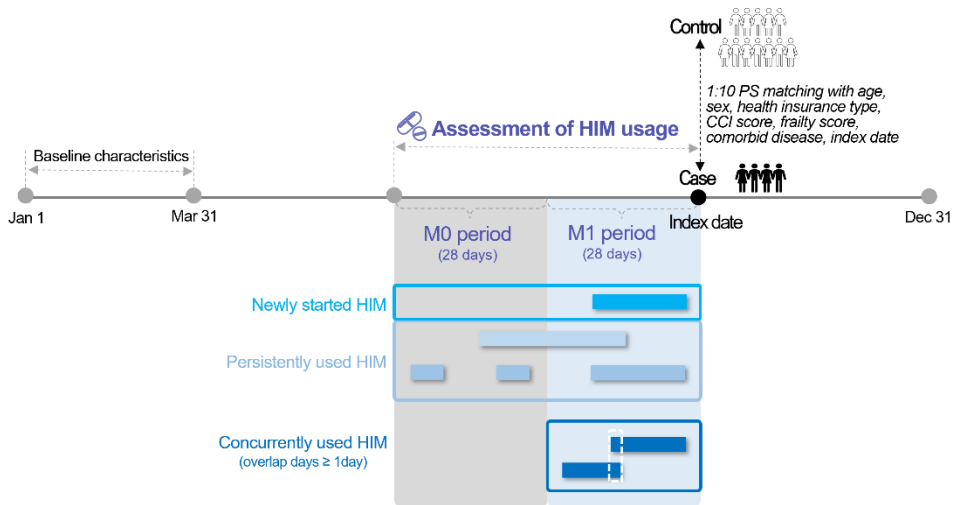


Figure 3. The layout of the research design: Association of HIM use with severe hyponatremia

HIM usage was assessed for each year of the annual data from HIRA-APS 2015 to 2019. The M1 period was 4 weeks before the index date, and the M0 period was 5-8 weeks before the index date. We included HIMs used for more than three days during the M1 period, determined by the prescription filling date and days of supply. If an HIM was used only during the M1 period without being used in 5-8 weeks prior to the index date (M0 period), we considered it a newly started HIM. If an HIM was used in both the M0 and M1 periods, we considered it a persistently used HIM. We also evaluated concurrently used HIMs to take two or more HIMs for at least one day in the M1 period.

HIM, hyponatremia-inducing medication.

2.2.5. 교란 변수

Part 2 연구에서는 Part 1 연구 이후의 저나트륨혈증에 영향을 미치는 요인 관련 문헌을 검토하여, 결과변수에 영향을 미칠 수 있는 교란 변수를 추가하였다. 교란 변수에는 연령, 성별, CCI 점수 및 기저질환 뿐만 아니라 사회경제적 상태를 반영하는 보험종별과 노쇠 정도를 가늠할 수 있는 frailty 점수를 추가하였다[36]. 기저질환 중 폐색전증(pulmonary embolism)은 제외하고, 저칼륨혈증(hypokalemia, E876)을 추가하였다. 기저특성은 대상 환자의 당해연도 1-3월까지를 기준으로 수집하였다.

2.2.6. 통계 분석

본 연구는 청구데이터를 활용한 환자-대조군 연구로 선택 편향을 최소화하고, 교란요인을 통제하기 위해 성향점수매칭을 수행하였다. 환자군과 대조군의 선정 연도가 동일하도록 HIRA-APS 2015-2019 연도별로 성향점수매칭을 수행하였고, 성향점수는 연령, 성별, 보험종별, CCI 점수, frailty 점수, 지표일 및 저나트륨혈증 관련 22개 주요 기저 질환을 공변량으로 로지스틱 회귀분석을 통해 중증 저나트륨혈증 환자군에 포함될 확률값으로 산출하였다. 매칭 방법은 환자군의 성향점수와 가장 유사한 대상을 대조군에서 찾는 최근접이웃짜짓기(nearest neighbor matching)를 이용하여 1:10 매칭을 하였다. 각 변수에서 환자군과 대조군의 차이는 표준화된 평균차이를 기준으로 평가하였고, 표준화된 평균차이가 0.1 미만인 경우, 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 정하였다.

환자군과 대조군의 인구학적 특성을 비교하기 위하여, 두 그룹 간 유의성 검정으로 연속형 변수에서는 Student's t-test를 사용하고, 범주형 변수에서는 카이제곱 검정을 사용하였으며, p -value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. HIM 사용과 저나트륨혈증과의 상관성을 분석하기 위해 성향점수매칭에서 사용한 보정변수들로 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행하여 산출된 보정 오즈비와 95% 신뢰구간으로 통계적 유의성을 검증하였다($p < 0.05$).

또한 본 연구에서는 사후 분석으로, 중증 저나트륨혈증 환자에 대한 조작적 정의를 좁혀 3% NaCl 또는 tolvaptan을 처방받은 환자로 한정하여

분석하였다. 이는 저나트륨혈증을 주상병으로 입원한 환자 중 치료 약물(3% NaCl 또는 tolvaptan) 처방이 없는 환자를 제외한 것이다.

연구 결과의 신뢰성을 높이기 위해 수행한 민감도 분석(sensitivity analysis)에서는 HIM 사용으로 인정하는 일수를 M1 기간 중 1일, 7일 이상 사용으로 분석하였고, M1 기간을 저나트륨혈증 발생 지표일 전 7일, 14일, 21일로 분석하였다. 또한 HIM 병용을 인정하는 동시사용 일수를 3일과 7일로 분석하였다. 데이터 관리 및 통계 분석은 SAS 소프트웨어 버전 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)를 사용하여 수행되었다.

제3장 연구 결과

3.1. HIM과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성 연구[Part1]

3.1.1. 연구대상자의 특성

HIRA-APS 2013-2017 데이터셋의 65세 이상 환자 5,752,714명 중 저나트륨혈증 또는 SIADH로 진단받은 환자는 40,027명(0.70%)이었고, 추적관찰기간이 30일 미만인 환자 7,310명을 제외한 32,717명의 저나트륨혈증을 진단받은 환자 코호트를 구성하였다. 이 중, 저나트륨혈증 첫 진단일 지표일로부터 30일 이후에 중증 저나트륨혈증이 재발한 환자는 913명(2.8%)이었다. 연령, 성별, CCI 점수 및 코호트 입적일 기준으로 1:20 성향점수매칭하여 18,260명의 대조군이 구성되었다(Figure 4).

전체 환자군에서 75세 이상 노인 환자는 67.6%, 여성이 52.1% 및 CCI 점수가 3 이상인 환자는 92.3%로 나타났다. SIADH로 진단된 환자의 수는 환자군 코호트가 대조군 코호트보다 유의하게 더 많았다(17.3% vs 5.1%). 또 병존질환 중 대조군 코호트에 비해 환자군 코호트에서 유의하게 더 많은 질환으로는 우울증(47.4% vs 43.3%), 폐렴(46.0% vs 30.9%), 울혈성 심부전(43.5% vs 32.8%), COPD (25.0% vs 18.8%), 부신저하증(22.6% vs 11.6%), 패혈증(14.0% vs 9.4%), 조현병(8.4% vs 5.5%), 뇌혈관계질환(7.9% vs 4.9%) 이었다(Table 4).

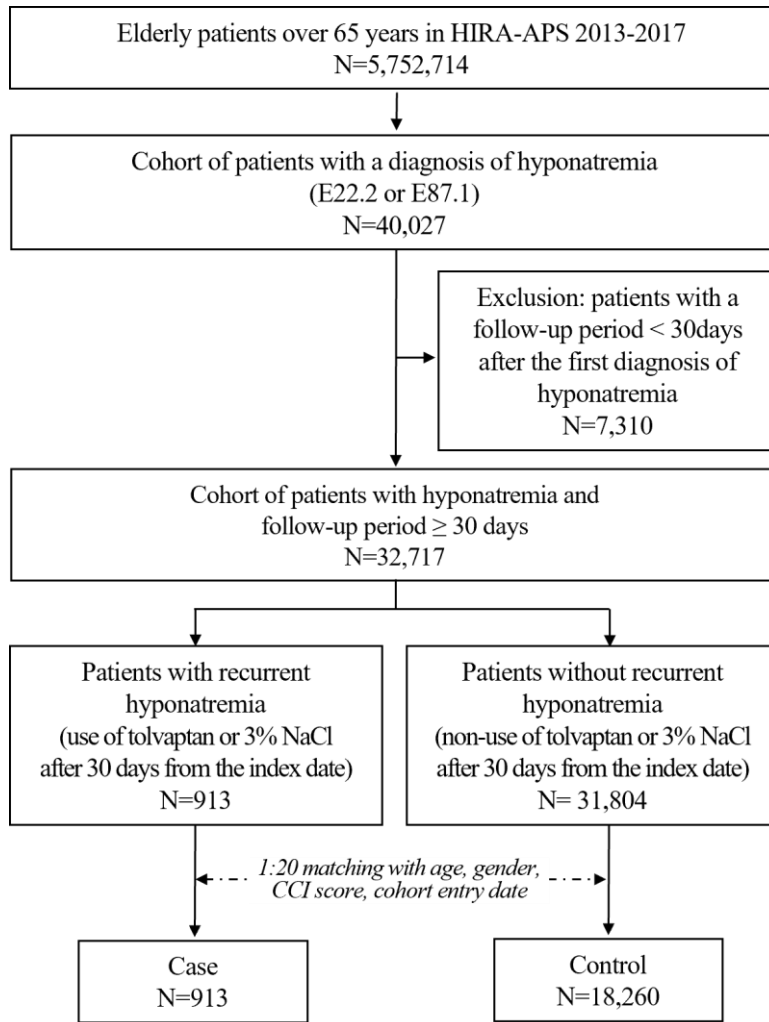


Figure 4. A flowchart showing the patient selection process: Association of HIM use with recurrent severe hyponatremia

Table 4. Baseline characteristics of the populations: Association of HIM use with recurrent severe hyponatremia

Characteristics	Total patients (N=19,173)	With recurrent HN (N=913)	Without recurrent HN (N=18,260)	<i>P</i> -value*
Age, years				
65 – 69	2,337 (12.2)	117 (12.8)	2,220 (12.2)	0.839
70 – 74	3,872 (20.2)	183 (20.0)	3,689 (20.2)	
≥ 75	12,964 (67.6)	613 (67.1)	12,351 (67.6)	
Gender				
Male	9,177 (47.9)	437 (47.9)	8,740 (47.9)	1.000
Female	9,996 (52.1)	476 (52.1)	9,520 (52.1)	
CCI score				
0 – 2	1,470 (7.7)	70 (7.7)	1,400 (7.7)	1.000
3 – 4	4,242 (22.1)	202 (22.1)	4,040 (22.1)	
≥ 5	13,461 (70.2)	641 (70.2)	12,820 (70.2)	
Type of HN diagnosis				
SIADH	1,091 (5.7)	158 (17.3)	933 (5.1)	<0.001
Unspecified hyponatremia	18,082 (94.3)	755 (82.7)	17,327 (94.9)	
Comorbid disease				
Hypertension	16,439 (85.7)	797 (87.3)	15,642 (85.7)	0.169
Diabetes mellitus	13,242 (69.1)	624 (68.4)	12,618 (69.1)	0.630
Depression	8,334 (43.5)	433 (47.4)	7,901 (43.3)	0.013
Ischemic heart disease	7,541 (39.3)	382 (41.8)	7,159 (39.2)	0.112
Congestive heart failure	6,385 (33.3)	397 (43.5)	5,988 (32.8)	<0.001
Pneumonia	6,059 (31.6)	420 (46.0)	5,639 (30.9)	<0.001
Cancer (excluding lung cancer)	4,885 (25.5)	257 (28.2)	4,628 (25.4)	0.058

Adrenal insufficiency	2,318 (12.1)	206 (22.6)	2,112 (11.6)	<0.001
COPD	3,653 (19.0)	228 (25.0)	3,425 (18.8)	<0.001
Hypothyroidism	2,797 (14.6)	145 (15.9)	2,652 (14.5)	0.257
Renal failure	3,060 (16.0)	136 (14.9)	2,924 (16.0)	0.368
Sepsis	1,848 (9.6)	128 (14.0)	1,720 (9.4)	<0.001
Schizophrenia	1,075 (5.6)	77 (8.4)	998 (5.5)	<0.001
Liver cirrhosis	1,032 (5.4)	52 (5.7)	980 (5.4)	0.668
Alcoholism	1,136 (5.9)	42 (4.6)	1,094 (6.0)	0.082
Cerebrovascular disease	962 (5.0)	72 (7.9)	890 (4.9)	<0.001
Lung cancer	457 (2.4)	28 (3.1)	429 (2.4)	0.166
Pulmonary embolism	569 (3.0)	36 (3.9)	533 (2.9)	0.075

CCI score, Charlson comorbidity index score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIM, hyponatremia-inducing medication; HN, hyponatremia; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

** P-value, calculated through chi-square statistics, determines the significance level of the difference between groups with and without recurrent HN.*

3.1.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성 분석

연령, 성별, CCI 점수 및 주요 기저 질환을 보정변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과, Table 5에서와 같이 중증 저나트륨혈증의 재발 위험 증가는 HIM의 단독 사용(aOR 1.34, 95% CI 1.15-.57) 및 2종 이상의 HIM 사용(aOR 1.48, 95% CI 1.22-1.78)과 유의하게 관련이 있는 것으로 관찰되었다. 특히 개별 약물(군) 중 PPIs (aOR 1.52, 95% CI 1.30-1.76), thiazide계 이뇨제(aOR 1.51, 95% CI 1.25-1.82), TCAs (aOR 1.36, 95% CI 1.03-1.81)의 사용이 중증 저나트륨혈증의 재발 가능성을 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었다.

사후 분석(post-hoc analysis) 결과, thiazide계 이뇨제와 다른 HIM의 병용은 중증 저나트륨혈증의 재발과 유의하게 관련이 있었다(aOR 1.69, 95% CI 1.34-2.14). thiazide계 이뇨제와 개별 약물(군)의 병용 분석 결과, TCAs와 SNRIs를 제외한 다른 HIM의 조합은 유의한 연관성을 확인할 수 있었다. 특히 thiazide계 이뇨제와 PPIs와의 병용은 2.33배(95% CI 1.74-3.12), SSRIs와의 병용은 2.22배(95% CI 1.32-3.74) 높은 상관성을 보였다(Table 5)

Table 5. Multivariate analysis of medication-related factors associated with recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia

Use of HIMs	Total patients (N=19,173)	With recurrent HN (N=913)	Without recurrent HN (N=18,260)	Adjusted OR* (95% CI)
Number of HIMs				
0	9,515(50.0)	374(41.0)	9,141(50.1)	—
1	6,207(32.4)	336(36.8)	5,871(32.2)	1.34(1.15-1.57)
≥2	3,451(18.0)	203(22.2)	3,248(17.8)	1.48(1.22-1.78)
Classification of HIMs				
PPIs	4,244(22.1)	282(30.9)	3,962(21.7)	1.52(1.30-1.76)
Thiazide diuretics	2,537(13.2)	154(16.9)	2,383(13.1)	1.51(1.25-1.82)
TCAs	991(5.2)	59(6.5)	932(5.1)	1.36(1.03-1.81)
Oxcarbazepine	48(0.3)	5(0.6)	43(0.2)	2.32(0.89-6.08)
Carbamazepine	228(1.2)	16(1.8)	212(1.2)	1.59(0.94-2.68)
SNRIs	344(1.8)	22(2.4)	322(1.8)	1.38(0.88-2.17)
Desmopressin	450(2.4)	27(3.0)	423(2.3)	1.31(0.87-1.97)
Non-thiazide diuretics	201(1.1)	11(1.2)	190(1.0)	1.11(0.60-2.08)
Mirtazapine	224(1.2)	13(1.4)	211(1.2)	1.04(0.58-1.86)
SSRIs	1,043(5.4)	48(5.3)	995(5.5)	0.92(0.67-1.26)
Antipsychotics	1,535(8.0)	79(8.7)	1,456(8.0)	0.83(0.64-1.09)
Tramadol	2,439(12.7)	102(11.2)	2,337(12.8)	0.83(0.67-1.03)
Thiazide diuretics/HIMs combination				
Thiazide diuretics + any HIMs	1,279(6.7)	91(10.0)	1,188(6.5)	1.69(1.34-2.14)
Thiazide diuretics + any psychotropics†	526(2.7)	37(4.1)	489(2.7)	1.62(1.12-2.34)
Thiazide diuretics + PPIs	4,244(22.1)	57(6.2)	547(3.0)	2.33(1.74-3.12)
Thiazide diuretics + SSRIs	183(1.0)	17(1.9)	166(0.9)	2.22(1.32-3.74)
Thiazide diuretics + antipsychotics	193(1.0)	16(1.8)	177(1.0)	1.57(1.10-2.24)
Thiazide diuretics + TCAs	178(0.9)	12(1.3)	166(0.9)	1.60(0.87-2.93)
Thiazide diuretics + SNRIs	66(0.3)	1(0.1)	65(0.4)	0.32(0.04-2.35)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

† Psychotropics include antipsychotics, SNRIs, SSRIs, and TCAs.

** Adjusted odds ratios were calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, and baseline comorbid conditions.*

중증 저나트륨혈증 재발과의 상관성 연구의 민감도분석으로 저나트륨혈증 재발 이후 추적관찰기간을 60일로 분석한 결과, HIM의 사용과 중증 저나트륨혈증 사이의 상관성이 유사함을 확인할 수 있었다(Table 6). 저나트륨혈증 재발로 정의하는 기간을 20일과 40일로 설정하고 분석한 결과에서도 HIM의 사용과 중증 저나트륨혈증 사이의 상관성이 본 연구와 유사한 경향임을 확인하였다. 다만, 본 연구에서 유의한 상관성을 나타내지 않았던 carbamazepine과 oxcarbazepine 및 thiazide계 이뇨제와의 병용 조합 등에서 유의한 상관성을 일부 확인할 수 있었지만, 해당환자수가 5-22명(0.6-2.8%) 정도로 작아 임상적 의미를 부여하기에는 한계가 있다(Table 7).

Table 6. The results of sensitivity analysis for the association between the use of HIMs and recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia: Follow-up period at least 60 days

Use of HIMs	Total Patients (N=17,522)	With recurrent HN (N=839)	Without recurrent HN (N=16,713)	Adjusted OR* (95% CI)
Number of HIMs				
0	8,689(49.5)	336(40.1)	8,353(50.0)	1.00
1	5,659(32.2)	309(36.8)	5,350(32.0)	1.39(1.18-1.63)
2 ≤	3,204(18.2)	194(23.1)	3,010(18.0)	1.48(1.22-1.79)
Classification of HIMs				
PPIs	3,897(22.2)	270(32.2)	3,627(21.7)	1.59(1.36-1.86)
Thiazide diuretics	2,359(13.4)	145(17.3)	2,214(13.3)	1.55(1.28-1.88)
TCAs	908(5.2)	56(6.7)	852(5.1)	1.46(1.09-1.95)
Oxcarbazepine	48(0.3)	5(0.6)	43(0.3)	1.93(0.72-5.14)
Carbamazepine	196(1.1)	13(1.6)	183(1.1)	1.50(0.85-2.68)
SNRIs	352(2.0)	21(2.5)	331(2.0)	1.27(0.80-2.01)
Desmopressin	460(2.6)	26(3.1)	434(2.6)	1.21(0.80-1.83)
Non-thiazide diuretics	181(1.0)	11(1.3)	170(1.0)	1.33(0.71-2.48)
Mirtazapine	221(1.3)	13(1.6)	208(1.2)	1.03(0.57-1.86)
SSRIs	957(5.5)	45(5.4)	912(5.5)	0.92(0.67-1.28)
Antipsychotics	1,374(7.8)	69(8.2)	1,305(7.8)	0.82(0.62-1.10)
Tramadol	2,240(12.7)	99(11.8)	2,141(12.8)	0.91(0.73-1.13)
Thiazide diuretics/HIMs combination				
Thiazide diuretics + any HIMs	1,203(6.9)	87(10.4)	1,116(6.7)	1.75(1.38-2.23)
Thiazide diuretics + any psychotropics [†]	476(2.7)	37(4.4)	439(2.6)	1.79(1.25-2.56)
Thiazide diuretics + PPIs	603(3.4)	55(6.6)	548(3.3)	2.22(1.65-2.99)
Thiazide diuretics + SSRIs	147(0.8)	17(2.0)	130(0.8)	2.82(1.66-4.80)
Thiazide diuretics + antipsychotics	177(1.0)	16(1.9)	161(1.0)	1.79(1.04-3.08)
Thiazide diuretics + TCAs	175(1.0)	12(1.4)	163(1.0)	1.62(0.88-2.97)
Thiazide diuretics + SNRIs	65(0.4)	1(0.1)	64(0.4)	0.35(0.05-2.53)

CI, confidence interval; HMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

† Psychotropics include antipsychotics, SNRIs, SSRIs, and TCAs.

** Adjusted odds ratios were calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, and baseline comorbid conditions.*

Table 7. The results of sensitivity analysis for the association between the use of HIMs and recurrent severe hyponatremia after the treatment of hyponatremia: Cut-off points with 20 or 40 days of HN recurrence

Use of HIMs	Cut-off points with 20 days of HN recurrence				Cut-off points with 40 days of HN recurrence			
	Total Patients (N=21,819)	With recurrent HN (N=1,039)	Without recurrent HN (N=20,780)	Adjusted OR* (95% CI)	Total Patients (N=13,595)	With recurrent HN (N=790)	Without recurrent HN (N=12,805)	Adjusted OR* (95% CI)
Number of HIMs								
0	13,011 (59.6)	449 (43.2)	12,562 (60.5)	1.00	6,739 (49.6)	312 (39.5)	6,427 (50.2)	1.00
1	5,683 (26.0)	372 (35.8)	5,311 (25.6)	1.92 (1.66-2.22)	4,356 (32.1)	292 (40.0)	6,064 (31.7)	1.45 (1.22-1.72)
2 ≤	3,121 (14.3)	218 (21.0)	2,903 (13.3)	2.01 (1.69-2.41)	2,500 (18.4)	186 (23.5)	2,314 (18.1)	1.63 (1.33-2.00)
Classification of HIMs								
PPIs	4003 (18.3)	307 (29.5)	3,696 (17.8)	1.82 (1.58-2.10)	3,051 (22.4)	253 (32.0)	2,798 (21.9)	1.56 (1.33-1.84)
Thiazide diuretics	2211 (10.1)	160 (15.4)	2,051 (9.9)	1.78 (1.48-2.13)	1,821 (13.4)	137 (17.3)	1,684 (13.2)	1.58 (1.30-1.94)
TCAAs	868 (4.0)	61 (5.9)	807 (3.9)	1.52 (1.15-2.02)	700 (5.2)	54 (6.8)	646 (5.0)	1.44 (1.07-1.95)
Oxcarbazepine	44 (0.2)	6 (0.6)	38 (0.2)	3.05 (1.26-7.42)	36 (0.3)	5 (0.6)	31 (0.2)	3.08 (1.17-8.12)
SNRIs	329 (1.5)	24 (2.3)	305 (1.5)	1.52 (0.98-2.34)	268 (2.0)	22 (2.8)	246 (1.9)	1.59 (1.01-2.52)
Desmopressin	403 (1.8)	31 (3.0)	372 (1.8)	1.63 (1.10-2.40)	344 (2.5)	25 (3.2)	319 (2.5)	1.26 (0.82-1.95)
Non-thiazide diuretics	177 (0.8)	12 (1.2)	165 (0.8)	1.43 (0.78-2.60)	150 (1.1)	11 (1.4)	139 (1.1)	1.26 (0.67-2.38)

Carbamazepine	189(0.9)	17(1.6)	172(0.8)	1.98(1.18-3.30)	158(1.2)	14(1.8)	144(1.1)	1.61(0.92-2.84)
Mirtazapine	204(0.9)	13(1.3)	191(0.9)	1.05(0.58-1.88)	160(1.2)	12(1.5)	148(1.2)	1.07(0.57-1.98)
SSRIs	930(4.3)	56(5.4)	874(4.2)	1.23(0.92-1.64)	739(5.4)	43(5.4)	696(5.4)	0.95(0.68-1.33)
Antipsychotics	1372(6.3)	88(8.5)	1,284(6.2)	1.15(0.89-1.47)	1,035(7.6)	69(8.7)	966(7.5)	0.90(0.68-1.20)
Tramadol	2241(10.3)	115(11.1)	2,126(10.2)	1.03(0.84-1.27)	1,752(12.9)	93(11.8)	1659(13.0)	0.89(0.70-1.11)
Thiazide diuretics/HIMs combination								
Thiazide diuretics + any HIMs	1154(5.3)	92(8.9)	1,062(5.1)	1.82(1.44-2.29)	911(6.7)	80(10.1)	831(6.5)	1.74(1.35-2.24)
Thiazide diuretics + any psychotropics [†]	467(2.1)	38(3.7)	429(2.1)	1.76(1.24-2.49)	373(2.7)	35(4.4)	338(2.6)	1.77(1.22-2.57)
Thiazide diuretics + PPIs	548(2.5)	58(5.6)	490(2.4)	2.47(1.85-3.30)	465(3.4)	50(6.3)	415(3.2)	2.21(1.62-3.03)
Thiazide diuretics + SSRIs	140(0.6)	18(1.7)	122(0.6)	3.01(1.79-5.05)	117(0.9)	16(2.0)	101(0.8)	2.66(1.52-4.66)
Thiazide diuretics + antipsychotics	181(0.8)	17(1.6)	164(0.8)	1.80(1.06-3.03)	129(1.0)	14(1.8)	115(0.9)	1.83(1.02-3.30)
Thiazide diuretics + TCAs	174(0.8)	12(1.2)	162(0.8)	1.57(0.86-2.86)	142(1.0)	13(1.7)	129(1.0)	1.82(1.01-3.30)
Thiazide diuretics + SNRIs	59(0.3)	1(0.1)	58(0.3)	0.35(0.05-2.57)	44(0.3)	1(0.1)	43(0.3)	0.46(0.06-3.40)

CI, confidence interval; HIMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

[†] *Psychotropics include antipsychotics, SNRIs, SSRIs, and TCAs.*

** Adjusted odds ratios were calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, and baseline comorbid conditions.*

3.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 연구[Part2]

3.2.1. 연구대상자의 특성

HIRA-APS 2015-2019 데이터셋의 65세 이상 환자 4,766,420명 중 3% NaCl 또는 tolvaptan을 사용하거나 저나트륨혈증 진단코드를 주상병으로 입원한 중증 저나트륨혈증 환자군은 8,754명(0.2%)이었고, 대조군은 84,426명이었다(Figure 5). HIRA-APS 2015-2019 데이터셋의 연도별로 시행한 성향점수매칭 결과, 모든 교란요인에서 표준화된 평균차이 (standardized mean difference)가 0.1 이하로 나타나, 두 군 간의 기저 특성에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 6).

연구대상자의 특성은 성향점수매칭을 활용한 결과 환자군과 대조군의 인구학적 특성(성별, 연령, 보험종별)과 CCI 점수, frailty 점수 및 22개 주요 관련 질환의 모든 변수에서 유사한 분포를 보였다. 전체 환자군에서 75세 이상 노인 환자는 63.1%, 여성이 60.5% 및 건강보험 적용자가 86.4%이었다. 동반 질환의 중증도를 나타내는 CCI 점수가 3점 이상인 환자는 23.3%이었으며, frailty 점수에서 노쇠 점수가 0점 보다 큰 환자는 47.8%로 나타났다. 또 기저질환은 전체환자군에서 당뇨병(26.4%), 허혈성 심질환(10.3%), 폐암을 제외한 암(7.7%), 우울증(7.4%), 울혈성 심부전(6.5%), 고혈압(5.2%), 폐렴(4.7%), COPD(4.2%), 신질환(2.8%) 순으로 확인되었다(Table 8).

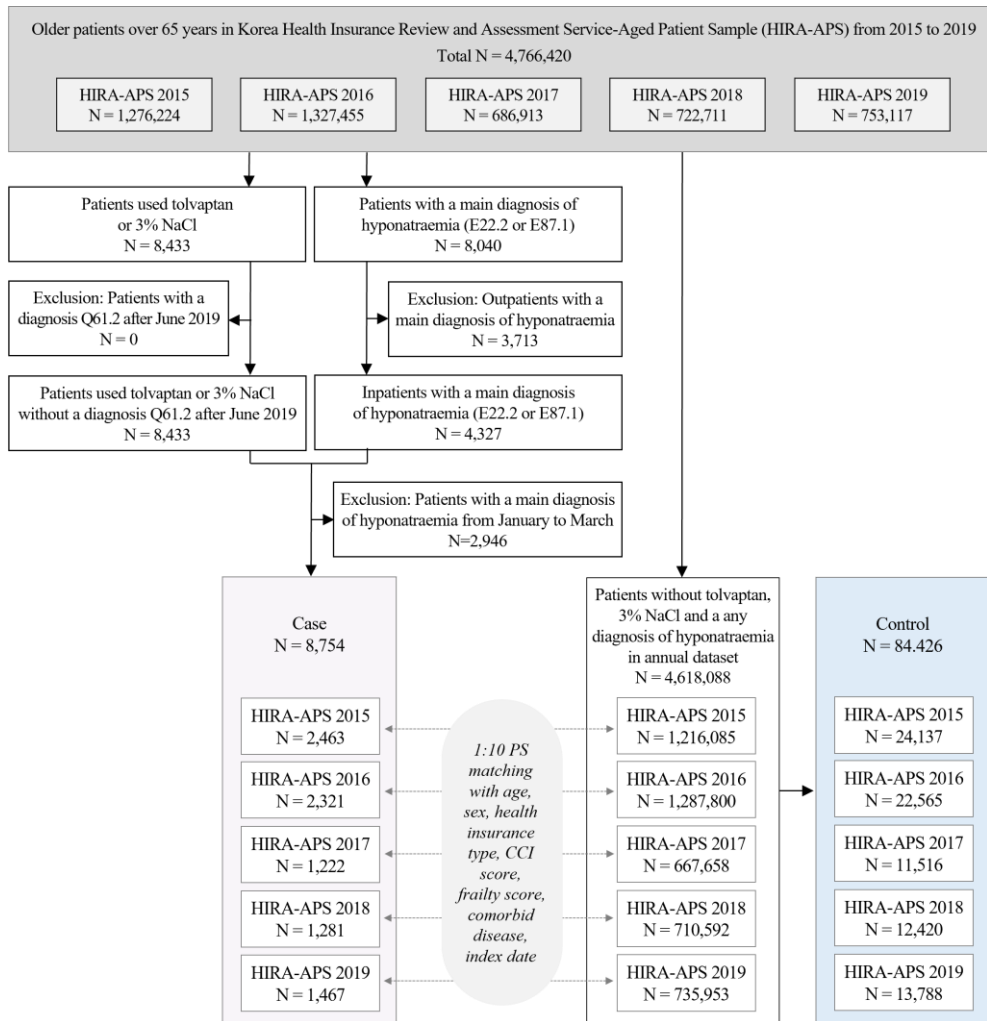


Figure 5. A flowchart showing the patient selection process: Association of HIM use with severe hyponatremia

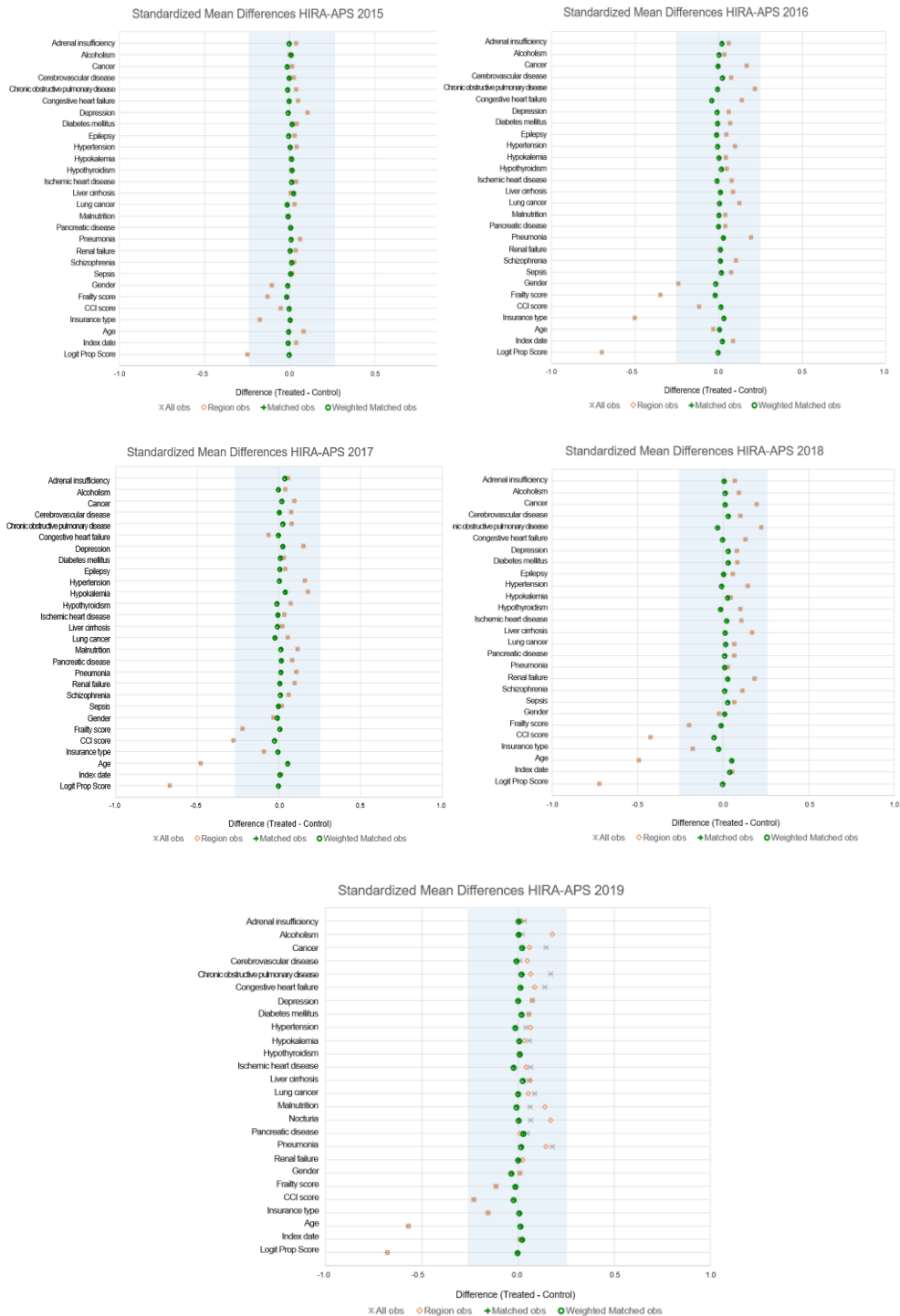


Figure 6. Standardized mean differences between older adults with hyponatremia and without hyponatremia in HIRA-APS 2015-2019.

Table 8. Baseline characteristics of the populations: Association of HIM use with severe hyponatremia

Variables	Total patients (N=93,180)	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	<i>p</i> - value*
Age, year				
65 – 69	14,799(15.9)	1,466(16.7)	13,333(15.8)	0.366
70 – 74	19,555(21.0)	1,813(20.7)	17,742(21.0)	
≥ 75	58,826(63.1)	5,475(62.5)	53,351(63.2)	
Gender				
Male	36,788(39.5)	3,487(39.8)	33,301(39.4)	0.478
Female	56,392(60.5)	5,267(60.2)	51,125(60.6)	
Health insurance type				
Medical insurance	80,549(86.4)	7,508(85.8)	73,041(86.5)	0.052
Medical aid and NMS	12,631(13.6)	1,246(14.2)	11,385(13.5)	
CCI score				
0 – 2	71,431(76.7)	6,558(74.9)	64,873(76.8)	0.001
3 – 4	16,432(17.6)	1,628(18.6)	14,804(17.5)	
≥ 5	5,317(5.7)	568(6.5)	4,749(5.6)	
Frailty score				
0	48,671(52.2)	4,522(51.7)	44,149(52.3)	0.253
0 < frailty score ≤ 2	25,179(27.0)	2,352(26.9)	22,827(27.0)	
2 < frailty score ≤ 5	12,475(13.4)	1,195(13.7)	11,280(13.4)	
> 5	6,855(7.4)	685(7.8)	6,170(7.3)	
Comorbid disease				
Diabetes mellitus	24,617(26.4)	2,354(26.9)	22,263(26.4)	0.290
Ischemic heart disease	9,582(10.3)	906(10.3)	8,676(10.3)	0.830
Cancer (excluding lung cancer)	7,144(7.7)	658(8.0)	6,441(7.6)	0.179
Depression	6,893(7.4)	703(7.5)	6,235(7.4)	0.653
Congestive heart failure	6,075(6.5)	587(6.7)	5,488(6.5)	0.454

Hypertension	4,865(5.2)	459(5.2)	4,406(5.2)	0.922
Pneumonia	4,361(4.7)	468(5.3)	3,893(4.6)	0.002
COPD	3,916(4.2)	373(4.3)	3,543(4.2)	0.774
Renal failure	2,575(2.8)	268(3.1)	2,307(2.7)	0.074
Hypothyroidism	1,940(2.1)	205(2.3)	1,735(2.1)	0.074
Lung cancer	1,353(1.5)	153(1.7)	1,200(1.4)	0.015
Schizophrenia	944(1.0)	101(1.2)	843(1.0)	0.168
Nocturia	832(0.9)	104(1.2)	728(0.9)	0.002
Cerebrovascular disease	743(0.8)	83(0.9)	660(0.8)	0.096
Alcoholism	622(0.7)	68(0.8)	554(0.7)	0.188
Epilepsy	622(0.7)	57(0.7)	565(0.7)	0.845
Liver cirrhosis	670(0.7)	80(0.9)	590(0.7)	0.024
Adrenal insufficiency	387(0.4)	44(0.5)	343(0.4)	0.183
Pancreatic disorder	264(0.3)	28(0.3)	236(0.3)	0.500
Malnutrition	196(0.2)	26(0.3)	170(0.2)	0.063
Sepsis	158(0.2)	21(0.2)	137(0.2)	0.093
Hypokalemia	85(0.1)	15(0.2)	70(0.1)	0.011

CCI score, Charlson comorbidity index score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HN, hyponatremia; NMS, National meritorious service.

** P-value, calculated through chi-square statistics, determines the significance level of the difference between groups with and without recurrent HN.*

3.2.2. HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석

연령, 성별, CCI 점수, frailty 점수, 및 동반 질환을 공변량으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과를 Table 9에서 제시하였다. 지표일 이전 28일동안 처방받은 약물의 개수 및 HIM의 개수가 많을수록 HIM을 사용하지 않은 환자에 비해 중증 저나트륨혈증과 유의한 상관성을 보였다. 특히 HIM의 단독 사용은 1.91배(95% CI 1.79-2.03), 2종의 HIM 사용은 2.63배(95% CI 2.45-2.82), 3종 이상의 HIM 사용은 3.27배(95% CI 3.08-3.47)로 비사용 대비 높은 상관성을 확인하였다. HIM으로 정의한 약물(군) 중 mirtazapine을 제외한 모든 약물은 중증 저나트륨혈증과 유의하게 관련이 있는 것으로 확인되었다. 특히 항암제(aOR 10.03, 95% CI 2.02-49.79)이 가장 높은 상관성을 보였고, desmopressin (aOR 3.63, 95% CI 3.16-4.18), 항정신병약물(aOR 2.10, 95% CI 1.90-2.32), 항경련제(aOR 1.91, 95% CI 1.76-2.07), PPIs (aOR 1.60, 95% CI 1.52-1.68), thiazide계 이뇨제(aOR 1.59, 95% CI 1.51-1.68) 및 SNRIs (aOR 1.58, 95% CI 1.37-1.82)가 뒤를 이었다.

사후 분석으로 중증 저나트륨혈증 환자를 3% NaCl 또는 tolvaptan을 사용한 환자로 한정하여 HIM과 중증 저나트륨혈증 발생과의 상관성 분석 결과, 본 연구결과와 마찬가지로 mirtazapine을 제외한 나머지 HIM의 사용이 중증 저나트륨혈증과 유의하게 관련이 있는 것으로 확인되었다(Table 10). 다만, 대부분의 HIM에서 본 연구결과에 비해 오즈비가 커졌으나 desmopressin (aOR 3.13, 95% CI 2.64-3.71)과 thiazide계 이뇨제(aOR 1.46, 95% CI 1.37-1.56)에서만 오즈비가 감소하였다.

Table 9. Multivariate analysis of medication-related factors associated with severe hyponatremia

Variables	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Number of medications				
0–9	2,894(33.1)	45,669(54.1)	1.00	1.00
10–14	2,120(24.2)	19,844(23.5)	1.69 (1.59-1.79)	1.74 (1.64-1.85)
15–19	1,824(20.8)	11,647(13.8)	2.47 (2.32-2.63)	2.62 (2.46-2.79)
≥20	1,916(21.9)	7,266(8.6)	4.16 (3.91-4.43)	4.62 (4.32-4.93)
Number of HIMs				
0	2,323(26.5)	39,805(47.1)	1.00	1.00
1	2,175(24.8)	19,753(23.4)	1.89 (1.78-2.01)	1.91 (1.79-2.03)
2	1,482(16.9)	9,902(11.7)	2.56 (2.39-2.75)	2.63 (2.45-2.82)
≥3	2,774(31.7)	14,966(17.7)	3.18 (3.00-3.37)	3.27 (3.08-3.47)
Use of HIM				
Antineoplastic agents	3(0.0)	3(0.0)	9.68 (1.95-47.96)	10.03 (2.02-49.79)
Desmopressin	326(3.7)	991(1.2)	3.26 (2.87-3.70)	3.63 (3.16-4.18)
Antipsychotics	591(6.8)	3,032(3.6)	1.94 (1.77-2.13)	2.10 (1.90-2.32)
Anticonvulsants	793(9.1)	4,193(5.0)	1.91 (1.76-2.06)	1.91 (1.76-2.07)
PPIs	2,191(25.0)	14,497(17.2)	1.61 (1.53-1.70)	1.60 (1.52-1.68)
Thiazide diuretics	1,933(22.1)	12,867(15.2)	1.58 (1.49-1.66)	1.59 (1.51-1.68)
SNRIs	237(2.7)	1,450(1.7)	1.59 (1.39-1.83)	1.58 (1.37-1.82)
SSRIs	487(5.6)	3,375(4.0)	1.42 (1.28-1.56)	1.43 (1.29-1.58)
Opioids (including tramadol)	2,755(31.5)	21,993(26.1)	1.30 (1.24-1.37)	1.30 (1.24-1.36)
TCAAs	486(5.6)	4,019(4.8)	1.18 (1.07-1.30)	1.16 (1.05-1.28)
Mirtazapine	87(1.0)	666(0.8)	1.26 (1.01-1.58)	1.23 (0.98-1.54)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

Table 10. Post-hoc analysis: medication-related factors associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan

Variables	HN patients (N=6,293)	Non-HN patients (N=60,609)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Number of medications				
0–9	1,960(31.1)	32,945(54.4)	1.00	1.00
10–14	1,537(24.4)	14,110(23.3)	1.83(1.71-1.96)	1.92(1.79-2.06)
15–19	1,362(21.6)	8,268(13.6)	2.77(2.57-2.98)	3.01(2.79-3.24)
≥ 20	1,434(22.8)	5,286(8.7)	4.56(4.23-4.91)	5.27(4.87-5.70)
Number of HIMs				
0	1,621(25.8)	28,908(47.7)	1.00	1.00
1	1,511(24.0)	14,042(23.2)	1.92(1.78-2.06)	1.95(1.82-2.10)
2	1,056(16.8)	6,974(11.5)	2.70(2.49-2.93)	2.81(2.59-3.05)
≥ 3	2,105(33.4)	10,685(17.6)	3.51(3.28-3.76)	3.67(3.42-3.94)
Use of HIM				
Antineoplastic agents	3(0.0)	2(0.0)	14.40(2.41-86.08)	14.05(2.34-84.4)
Desmopressin	207(3.3)	726(1.2)	2.81(2.40-3.28)	3.13(2.64-3.71)
Antipsychotics	477(7.6)	2,233(3.7)	2.14(1.94-2.38)	2.44(2.18-2.73)
Anticonvulsants	615(9.8)	3,049(5.0)	2.04(1.87-2.24)	2.06(1.88-2.26)
PPIs	1,635(26.0)	10,357(17.1)	1.70(1.60-1.81)	1.70(1.60-1.80)
Thiazide diuretics	1,270(20.2)	9,069(15.0)	1.44(1.35-1.53)	1.46(1.37-1.56)
SNRIs	166(2.6)	1,013(1.7)	1.59(1.35-1.88)	1.62(1.37-1.91)
SSRIs	357(5.7)	2,352(3.9)	1.49(1.33-1.67)	1.55(1.38-1.75)
Opioids (including tramadol)	2,069(32.9)	15,584(25.7)	1.42(1.34-1.50)	1.41(1.34-1.49)
TCA	358(5.7)	2,732(4.5)	1.28(1.14-1.43)	1.28(1.14-1.44)
Mirtazapine	59(0.9)	467(0.8)	1.22(0.93-1.60)	1.22(0.92-1.60)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

3.2.3. 신규사용 또는 지속사용 HIM과 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석

새로 시작한 HIM 사용자는 비사용 대비 HIM으로 정의한 모든 약물(군)에서 중증 저나트륨혈증의 가능성을 높이는 것으로 나타났고, 지속사용에 비해서는 마약성 진통제를 제외하고 모든 HIM에서 중증 저나트륨혈증의 높은 상관성을 확인할 수 있었다. 특히 새로 시작한 desmopressin은 비사용에 비해 9.69배 및 지속사용에 비해 3.81배로 가장 높은 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 보였다(Table 11, Figure 7).

신규사용 HIM이 지속사용 대비 중증 저나트륨혈증 유발 위험과의 상관성이 높은 약물로는 SSRIs (aOR 2.98, 95% CI 2.39-3.70), thiazide계 이뇨제(aOR 2.37, 95% CI 2.04-2.76), 항정신병약물(aOR 2.07, 95% CI 1.65-2.58), 항경련제(aOR 1.26, 95% CI 1.06-1.50) 및 PPIs (aOR 1.22, 95% CI 1.11-1.35)가 뒤를 이었다. 그러나 SNRIs, mirtazapine 및 TCAs의 신규사용은 지속사용에 비해 각각 2.89배(95% CI 2.17-3.86), 2배(95% CI 1.10-3.63), 1.37배(95% CI 1.11-1.69) 위험을 높이는 것으로 확인되었지만, 지속사용이 사용하지 않는 것에 비해 중증 저나트륨혈증과 유의한 상관성이 확인되지 않았다.

새로 시작한 마약성 진통제는 사용하지 않는 것에 비해 1.19배(95% CI 1.12-1.27), 지속사용은 1.40배(95% CI 1.32-1.49) 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 관련성이 있었지만, 지속사용에 비해서는 중증 저나트륨혈증의 위험을 오히려 0.85배(95% CI 0.79-0.92) 낮은 것으로 확인되었다.

사후 분석으로 중증 저나트륨혈증 환자를 3% NaCl 또는 tolvaptan을 사용한 환자로 한정하여 지속사용 대비 신규사용 HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성을 분석하였고, 본 연구결과와 마찬가지로 마약성 진통제를 제외한 나머지 HIM에서 지속사용 대비 신규사용은 중증 저나트륨혈증 발생과 유의한 상관성을 보였다(Table 12). 다만, 대부분의 HIM에서 본 연구결과에 비해 오즈비가 커졌으나 desmopressin, SSRIs 및 antipsychotics는 오즈비가 감소하여 SNRIs (aOR 3.06, 95% CI 2.17-4.32)가 가장 높은 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 보였다.

Table 11. The association of newly started HIM with severe hyponatremia compared to persistently used HIM

Variables	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin				
Non-user	8,428(96.3)	83,435(98.8)	0.43 (0.36-0.50)	0.39 (0.33-0.47)
Persistent user	205(2.3)	863(1.0)	1.00	1.00
New user	121(1.4)	128(0.2)	3.98 (2.97-5.33)	3.81 (2.84-5.12)
SSRIs				
Non-user	8,267(94.4)	81,051(96.0)	0.88 (0.79-0.99)	0.88 (0.78-1.00)
Persistent user	339(3.9)	2,938(3.5)	1.00	1.00
New user	148(1.7)	437(0.5)	2.94 (2.36-3.65)	2.98 (2.39-3.70)
SNRIs				
Non-user	8,517(97.3)	82,976(98.3)	0.87 (0.73-1.04)	0.88 (0.74-1.06)
Persistent user	136(1.6)	1,150(1.4)	1.00	1.00
New user	101(1.2)	300(0.4)	2.85 (2.14-3.80)	2.89 (2.17-3.86)
Thiazide diuretics				
Non-user	6,821(77.9)	71,559(84.8)	0.69 (0.65-0.73)	0.68 (0.64-0.72)
Persistent user	1,679(19.2)	12,103(14.3)	1.00	1.00
New user	254(2.9)	764(0.9)	2.40 (2.06-2.79)	2.37 (2.04-2.76)
Antipsychotics				
Non-user	8,163(93.2)	81,394(96.4)	0.59 (0.53-0.65)	0.55 (0.49-0.61)
Persistent user	454(5.2)	2,661(3.2)	1.00	1.00
New user	137(1.6)	371(0.4)	2.17 (1.74-2.70)	2.07 (1.65-2.58)
Mirtazapine				
Non-user	8,667(99.0)	83,760(99.2)	0.87 (0.68-1.12)	0.90 (0.70-1.15)
Persistent user	71(0.8)	598(0.7)	1.00	1.00
New user	16(0.2)	68(0.1)	1.98 (1.09-3.60)	2.00 (1.10-3.63)

TCAs				
Non-user	8,268(94.4)	80,407(95.2)	0.92 (0.82-1.03)	0.93 (0.83-1.04)
Persistent user	352(4.0)	3,140(3.7)	1.00	1.00
New user	134(1.5)	879(1.0)	1.36 (1.10-1.68)	1.37 (1.11-1.69)
Anticonvulsants				
Non-user	7,961(90.9)	80,233(95.0)	0.56 (0.51-0.61)	0.56 (0.51-0.61)
Persistent user	576(6.6)	3,228(3.8)	1.00	1.00
New user	217(2.5)	965(1.1)	1.26 (1.06-1.50)	1.26 (1.06-1.50)
PPIs				
Non-user	6,563(75.0)	69,929(82.8)	0.66 (0.62-0.70)	0.66 (0.62-0.70)
Persistent user	1,513(17.3)	10,586(12.5)	1.00	1.00
New user	678(7.7)	3,911(4.6)	1.21 (1.10-1.34)	1.22 (1.11-1.35)
Opioids				
Non-user	5,999(68.5)	62,433(73.9)	0.71 (0.67-0.75)	0.71 (0.67-0.76)
Persistent user	1,485(17.0)	10,922(12.9)	1.00	1.00
New user	1,270(14.5)	11,071(13.1)	0.84 (0.78-0.91)	0.85 (0.79-0.92)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

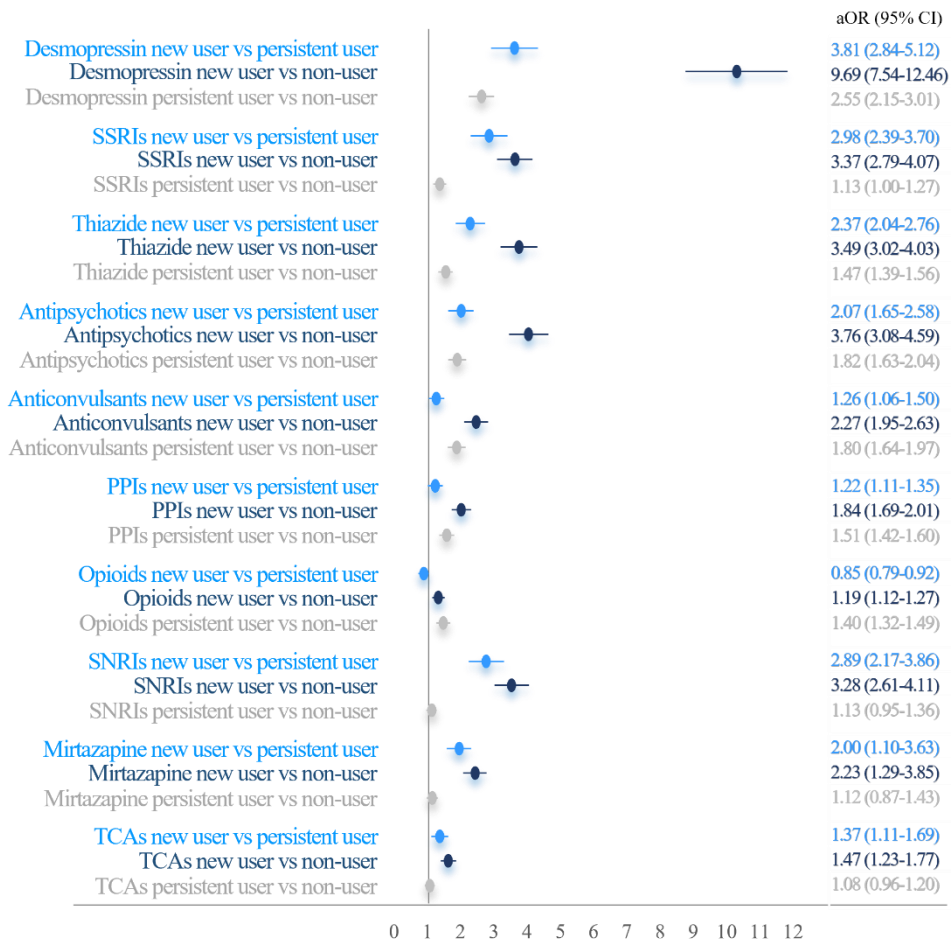


Figure 7. The adjusted odds ratios for severe hyponatremia in newly started HIMs users compared to those with the persistent users (blue) and non-users (navy blue), and persistent HIMs users compared with non-users (grey)

HIMs, hyponatremia-inducing medications; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbidity disease.*

Table 12. Post-hoc analysis of newly started HIM associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan, compared to persistently used HIM

Variables	HN patients (N=6,293)	Non-HN patients (N=60,609)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin				
Non-user	6,083 (96.7)	59,872 (98.8)	0.45(0.38-0.55)	0.41(0.34-0.5)
Persistent user	142 (2.3)	635 (1.0)	1.00	1.00
New user	68 (1.1)	102 (0.2)	2.98(2.09-4.26)	2.86(1.98-4.14)
SSRIs				
Non-user	5,927 (94.2)	58,229 (96.1)	0.82(0.72-0.93)	0.80(0.69-0.92)
Persistent user	256 (4.1)	2,056 (3.4)	1.00	1.00
New user	110 (1.7)	324 (0.5)	2.73(2.12-3.51)	2.74(2.11-3.55)
SNRIs				
Non-user	6,121 (97.3)	59,569 (98.3)	0.86(0.70-1.06)	0.88(0.71-1.09)
Persistent user	98 (1.6)	821 (1.4)	1.00	1.00
New user	74 (1.2)	219 (0.4)	2.83(2.02-3.97)	3.06(2.17-4.32)
Thiazide diuretics				
Non-user	5,000 (79.5)	51,490 (85.0)	0.75(0.70-0.80)	0.74(0.69-0.79)
Persistent user	1,112 (17.7)	8,564 (14.1)	1.00	1.00
New user	181 (2.9)	555 (0.9)	2.51(2.10-3.01)	2.39(1.99-2.88)
Antipsychotics				
Non-user	5,777 (91.8)	58,346 (96.3)	0.52(0.47-0.59)	0.47(0.41-0.53)
Persistent user	373 (5.9)	1,972 (3.3)	1.00	1.00
New user	143 (2.3)	291 (0.5)	2.60(2.07-3.27)	1.97(1.53-2.54)
Mirtazapine				
Non-user	6,228 (99.0)	60,135 (99.2)	0.88(0.65-1.19)	0.93(0.68-1.27)
Persistent user	49 (0.8)	417 (0.7)	1.00	1.00
New user	16 (0.3)	57 (0.1)	2.39(1.28-4.48)	2.15(1.09-4.25)

TCAs				
Non-user	5,921 (94.1)	57,821 (95.4)	0.84(0.74-0.96)	0.84(0.73-0.96)
Persistent user	263 (4.2)	2,164 (3.6)	1.00	1.00
New user	109 (1.7)	624 (1.0)	1.44(1.13-1.83)	1.35(1.05-1.73)
Anticonvulsants				
Non-user	5,663 (90.0)	57,485 (94.8)	0.53(0.48-0.59)	0.52(0.47-0.58)
Persistent user	449 (7.1)	2,408 (4.0)	1.00	1.00
New user	181 (2.9)	716 (1.2)	1.36(1.12-1.64)	1.34(1.10-1.64)
PPIs				
Non-user	4,582 (72.8)	49,969 (82.4)	0.61(0.57-0.66)	0.62(0.58-0.67)
Persistent user	1,162 (18.5)	7,765 (12.8)	1.00	1.00
New user	549 (8.7)	2,875 (4.7)	1.28(1.14-1.42)	1.21(1.08-1.36)
Opioids				
Non-user	4,102 (65.2)	44,201 (72.9)	0.63(0.59-0.68)	0.64(0.59-0.68)
Persistent user	1,198 (19.0)	8,163 (13.5)	1.00	1.00
New user	993 (15.8)	8,245 (13.6)	0.82(0.75-0.90)	0.80(0.73-0.88)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

민감도 분석으로 약물 노출 기간과 HIM 일수의 영향을 조사하기 위해 지표일 이전 약물 사용 기간 (M1 기간)을 21일, 14일, 7일로 분석한 결과, HIM의 신규사용과 중증 저나트륨혈증 사이의 상관성이 본 연구와 유사함을 확인할 수 있었다. M1 기간이 짧을수록 HIM의 지속사용 대비 신규사용의 오즈비가 증가하는 경향을 보였는데, 특히 SNRIs가 가장 크게 증가하는 경향을 보였다. 마약성 진통제는 M1 기간이 달라져도 일관되게 지속사용에 비해 신규사용이 중증 저나트륨혈증의 위험을 낮추는 것을 확인할 수 있었다(Table 13).

민감도 분석으로 M1 기간 중 HIM의 사용으로 인정하는 일수로 1일과 7일로 분석한 결과에서도 HIM의 신규사용과 중증 저나트륨혈증 사이의 상관성은 본 연구와 유사한 경향을 확인할 수 있었다. 다만 M1 기간 중 1일 이상 사용한 HIM으로 정의한 경우, M1 기간 중 3일 이상 사용으로 정의한 본 연구 결과에 비해 오즈비가 증가하였고, M1 기간 중 7일 이상 사용한 HIM으로 정의한 경우, M1 기간 중 3일 이상 사용으로 정의한 본 연구 결과에 비해 오즈비가 감소하였다(Table 14).

Table 13. The results of sensitivity analysis for the association between the newly started HIMs and severe hyponatremia according to the period before the index date (M1)

Variables	M1 = 21 days			M1 = 14 days			M1 = 7 days		
	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin									
Non-user	8,429(96.3)	83,464(98.9)	0.36(0.31-0.43)	8,431(96.3)	83,494(98.9)	0.34(0.29-0.40)	8,439(96.4)	83,530(98.9)	0.31(0.27-0.36)
Persistent user	222(2.5)	873(1.0)	1.00	238(2.7)	880(1.0)	1.00	259(3.0)	875(1.0)	1.00
New user	103(1.2)	89(0.1)	4.35(3.15-6.01)	85(1.0)	52(0.1)	5.80(3.98-8.45)	56(0.6)	21(0.0)	8.64(5.13-14.57)
SSRIs									
Non-user	8,287(94.7)	81,147(96.1)	0.85(0.76-0.96)	8,311(94.9)	81,259(96.2)	0.83(0.74-0.93)	8,336(95.2)	81,397(96.4)	0.80(0.72-0.90)
Persistent user	359(4.1)	3,003(3.6)	1.00	370(4.2)	2,997(3.5)	1.00	380(4.3)	2,970(3.5)	1.00
New user	108(1.2)	276(0.3)	3.33(2.60-4.27)	73(0.8)	170(0.2)	3.55(2.64-4.78)	38(0.4)	59(0.1)	5.16(3.38-7.87)
SNRIs									
Non-user	8,525(97.4)	83,039(98.4)	0.89(0.75-1.06)	8,535(97.5)	83,124(98.5)	0.86(0.72-1.03)	8,544(97.6)	83,227(98.6)	0.79(0.67-0.94)
Persistent user	139(1.6)	1,188(1.4)	1.00	142(1.6)	1,177(1.4)	1.00	152(1.7)	1,158(1.4)	1.00
New user	90(1.0)	199(0.2)	3.91(2.88-5.31)	77(0.9)	125(0.1)	5.18(3.71-7.23)	58(0.7)	41(0.0)	10.95(7.09-16.91)

Thiazide diuretics

Non-user	6,856(78.3)	71,721(85.0)	0.68(0.64-0.72)	6,885(78.6)	71,921(85.2)	0.67(0.63-0.71)	6,940(79.3)	72,187(85.5)	0.66(0.63-0.70)
Persistent user	1,699(19.4)	12,208(14.5)	1.00	1,731(19.8)	12,214(14.5)	1.00	1,741(19.9)	12,122(14.4)	1.00
New user	199(2.3)	497(0.6)	2.84(2.39-3.38)	138(1.6)	291(0.3)	3.31(2.69-4.08)	73(0.8)	117(0.1)	4.27(3.17-5.74)

Antipsychotics

Non-user	8,193(93.6)	81,461(96.5)	0.56(0.50-0.63)	8,222(93.9)	81,564(96.6)	0.55(0.49-0.62)	8,256(94.3)	81,666(96.7)	0.55(0.49-0.61)
Persistent user	459(5.2)	2,721(3.2)	1.00	467(5.3)	2,713(3.2)	1.00	468(5.3)	2,697(3.2)	1.00
New user	102(1.2)	244(0.3)	2.39(1.85-3.07)	65(0.7)	149(0.2)	2.43(1.78-3.31)	30(0.3)	63(0.1)	2.62(1.67-4.10)

Mirtazapine

Non-user	8,668(99.0)	83,779(99.2)	0.87(0.68-1.11)	8,672(99.1)	83,796(99.3)	0.86(0.67-1.09)	8,678(99.1)	83,815(99.3)	0.87(0.68-1.11)
Persistent user	74(0.8)	604(0.7)	1.00	75(0.9)	603(0.7)	1.00	74(0.8)	604(0.7)	1.00
New user	12(0.1)	43(0.1)	2.32(1.17-4.61)	7(0.1)	27(0.0)	2.15(0.91-5.12)	2(0.0)	7(0.0)	2.32(0.47-11.37)

TCAs

Non-user	8,301(94.8)	80,609(95.5)	0.95(0.85-1.06)	8,331(95.2)	80,842(95.8)	0.94(0.84-1.05)	8,371(95.6)	81,116(96.1)	0.93(0.83-1.04)
Persistent user	358(4.1)	3,246(3.8)	1.00	361(4.1)	3,252(3.9)	1.00	358(4.1)	3,179(3.8)	1.00
New user	95(1.1)	571(0.7)	1.51(1.19-1.93)	62(0.7)	332(0.4)	1.69(1.26-2.26)	25(0.3)	131(0.2)	1.72(1.10-2.67)

Anticonvulsants

Non-user	7,997(91.4)	80,468(95.3)	0.56(0.51-0.61)	8,032(91.8)	80,707(95.6)	0.54(0.50-0.60)	8,097(92.5)	80,991(95.9)	0.54(0.49-0.59)
Persistent user	594(6.8)	3,342(4.0)	1.00	616(7.0)	3,362(4.0)	1.00	607(6.9)	3,275(3.9)	1.00
New user	163(1.9)	616(0.7)	1.50(1.23-1.82)	106(1.2)	357(0.4)	1.63(1.29-2.06)	50(0.6)	160(0.2)	1.69(1.22-2.35)

PPIs

Non-user	6,664(76.1)	70,815(83.9)	0.65(0.61-0.69)	6,797(77.6)	71,738(85.0)	0.65(0.61-0.69)	6,945(79.3)	72,875(86.3)	0.63(0.59-0.67)
Persistent user	1,610(18.4)	10,978(13.0)	1.00	1,643(18.8)	11,103(13.2)	1.00	1,664(19.0)	10,888(12.9)	1.00
New user	480(5.5)	2,633(3.1)	1.26(1.12-1.40)	314(3.6)	1,585(1.9)	1.35(1.18-1.54)	145(1.7)	663(0.8)	1.45(1.20-1.74)

Opioids

Non-user	6,208(70.9)	64,598(76.5)	0.74(0.70-0.78)	6,468(73.9)	67,156(79.5)	0.73(0.69-0.78)	6,816(77.9)	70,466(83.5)	0.71(0.67-0.75)
Persistent user	1,652(18.9)	12,621(14.9)	1.00	1,693(19.3)	12,798(15.2)	1.00	1,655(18.9)	12,031(14.3)	1.00
New user	894(10.2)	7,207(8.5)	0.96(0.88-1.04)	593(6.8)	4,472(5.3)	1.01(0.91-1.12)	283(3.2)	1,929(2.3)	1.08(0.94-1.23)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

**Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

Table 14. The results of sensitivity analysis for the association between the newly started HIMs and severe hyponatremia according to the number of days of HIM use within the 28 days before the index date (M1)

Variables	HIMs used for more than 1 day during M1			HIMs used for more than 7 days during M1		
	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin						
Non-user	8,423(96.2)	83,418(98.8)	0.40(0.33-0.47)	8,482(96.9)	83,480(98.9)	0.39(0.33-0.47)
Persistent user	205(2.3)	871(1.0)	1.00	205(2.3)	844(1.0)	1.00
New user	126(1.4)	137(0.2)	3.74(2.80-4.99)	67(0.8)	102(0.1)	2.60(1.84-3.69)
SSRIs						
Non-user	8,248(94.2)	81,017(96.0)	0.88(0.78-0.99)	8,307(94.9)	81,176(96.2)	0.90(0.79-1.01)
Persistent user	342(3.9)	2,954(3.5)	1.00	330(3.8)	2,879(3.4)	1.00
New user	164(1.9)	455(0.5)	3.16(2.56-3.90)	117(1.3)	371(0.4)	2.79(2.20-3.54)
SNRIs						
Non-user	8,506(97.2)	82,937(98.2)	0.86(0.72-1.02)	8,581(98.0)	83,071(98.4)	0.89(0.74-1.07)
Persistent user	142(1.6)	1,169(1.4)	1.00	132(1.5)	1,114(1.3)	1.00
New user	106(1.2)	320(0.4)	2.77(2.09-3.66)	41(0.5)	241(0.3)	1.46(1.00-2.13)

Thiazide diuretics

Non-user	6,792(77.6)	71,476(84.7)	0.67(0.64-0.71)	6,909(78.9)	71,815(85.1)	0.69(0.65-0.73)
Persistent user	1,690(19.3)	12,141(14.4)	1.00	1,665(19.0)	12,022(14.2)	1.00
New user	272(3.1)	809(1.0)	2.39(2.06-2.77)	180(2.1)	589(0.7)	2.18(1.83-2.60)

Antipsychotics

Non-user	8,112(92.7)	81,347(96.4)	0.54(0.48-0.60)	8,219(93.9)	81,498(96.5)	0.57(0.51-0.64)
Persistent user	458(5.2)	2,674(3.2)	1.00	441(5.0)	2,631(3.1)	1.00
New user	184(2.1)	405(0.5)	2.51(2.05-3.08)	94(1.1)	297(0.4)	1.81(1.40-2.34)

Mirtazapine

Non-user	8,661(98.9)	83,751(99.2)	0.86(0.67-1.10)	8,670(99.0)	83,778(99.2)	0.89(0.69-1.15)
Persistent user	74(0.8)	601(0.7)	1.00	70(0.8)	587(0.7)	1.00
New user	19(0.2)	74(0.1)	2.09(1.20-3.66)	14(0.2)	61(0.1)	1.95(1.03-3.66)

TCAs

Non-user	8,246(94.2)	80,322(95.1)	0.93(0.83-1.04)	8,319(95.0)	80,737(95.6)	0.94(0.83-1.05)
Persistent user	355(4.1)	3,181(3.8)	1.00	339(3.9)	3,034(3.6)	1.00
New user	153(1.7)	923(1.1)	1.50(1.22-1.83)	96(1.1)	655(0.8)	1.32(1.04-1.68)

Anticonvulsants						
Non-user	7,940(90.7)	80,121(94.9)	0.56(0.51-0.61)	8,030(91.7)	80,609(95.5)	0.55(0.50-0.61)
Persistent user	582(6.6)	3,281(3.9)	1.00	561(6.4)	3,115(3.7)	1.00
New user	232(2.7)	1,024(1.2)	1.28(1.08-1.51)	163(1.9)	702(0.8)	1.29(1.07-1.57)
PPIs						
Non-user	6,454(73.7)	69,511(82.3)	0.66(0.62-0.70)	6,802(77.7)	71,361(84.5)	0.67(0.63-0.71)
Persistent user	1,541(17.6)	10,826(12.8)	1.00	1,452(16.6)	10,050(11.9)	1.00
New user	759(8.7)	4,089(4.8)	1.32(1.20-1.45)	500(5.7)	3,015(3.6)	1.16(1.04-1.29)
Opioids						
Non-user	5,827(66.6)	61,268(72.6)	0.71(0.67-0.75)	6,610(75.5)	68,161(80.7)	0.71(0.67-0.75)
Persistent user	1,556(17.8)	11,530(13.7)	1.00	1,361(15.5)	9,867(11.7)	1.00
New user	1,371(15.7)	11,628(13.8)	0.88(0.82-0.95)	783(8.9)	6,398(7.6)	0.89(0.81-0.98)

CI, confidence interval; HIMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

3.2.4. HIM 병용과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성 분석

저나트륨혈증 유발 기전에 따라 thiazide계 이뇨제, desmopressin 및 SIADH 유발 약물로 HIM을 분류하여, 중증 저나트륨혈증 발생과의 상관성을 분석하였다. 중증 저나트륨혈증의 위험을 가장 많이 높이는 병용 조합은 desmopressin과 thiazide계 이뇨제로, 각각의 단독사용에 비해 5.63배(95% CI 4.39-7.22) 위험을 높이는 것으로 확인되었다. 그 다음으로는 desmopressin과 SIADH 유발 약물의 병용이 3.54배(95% CI 2.99-4.20), SIADH 유발 약물과 thiazide계 이뇨제의 병용이 2.08배(95% CI 1.95-2.21)로 각각의 약물을 단독 사용하는 것에 비해 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 상관성이 있는 것으로 확인되었다. 그러나 및 SIADH 유발 약물 간의 조합은 각각의 단독사용에 1.52배(95% CI 1.43-1.62)만 높이는 것으로 확인되었다(Table 15).

개별 HIM 약물(군)간의 병용 분석에서는 유발기전별 분석에서 가장 많이 위험을 높이는 병용조합으로 확인된 desmopressin과 thiazide계 이뇨제 이외에 desmopressin-마약성 진통제는 3.93배(95% CI 3.25-4.75), desmopressin과 항정신병약물의 병용이 각각의 단독사용에 비해 3.88배(95% CI 2.39-6.32) 중증 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 확인되었다. 또한 desmopressin-SSRIs는 3.77배(95% CI 2.47-5.76), desmopressin-PPIs는 3.64배(95% CI 2.94-4.52), desmopressin-SNRIs는 3.25배(95% CI 1.78-5.93) 각각의 단독사용에 비해 중증 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 확인되었다. (Table 16, Figure 8).

Table 15. The association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia according to the hyponatremia-inducing mechanism

Variables	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin-Thiazide diuretics				
Non-user	6,534 (74.6)	70,602 (83.6)	0.60(0.57-0.64)	0.60(0.57-0.63)
Single user	2,096 (23.9)	13,678 (16.2)	1.00	1.00
Concurrent user	124 (1.4)	146 (0.2)	5.54(4.34-7.07)	5.63(4.39-7.22)
Medications causing SIADH-Desmopressin				
Non-user	3,832 (43.8)	46,535 (55.1)	0.65(0.63-0.68)	0.65(0.62-0.68)
Single user	4,694 (53.6)	37,334 (44.2)	1.00	1.00
Concurrent user	228 (2.6)	557 (0.7)	3.26(2.78-3.81)	3.54(2.99-4.20)
Medications causing SIADH- Thiazide diuretics				
Non-user	3,134 (35.8)	40,740 (48.3)	0.70(0.67-0.74)	0.70(0.67-0.74)
Single user	3,978 (45.4)	36,345 (43.0)	1.00	1.00
Concurrent user	1,642 (18.8)	7,341 (8.7)	2.04(1.92-2.18)	2.08(1.95-2.21)
Medications causing SIADH-Medications causing SIADH				
Non-user	3,514 (40.1)	46,297 (54.8)	0.63(0.60-0.66)	0.62(0.59-0.66)
Single user	3,263 (37.3)	27,150 (32.2)	1.00	1.00
Concurrent user	1,977 (22.6)	10,979 (13.0)	1.50(1.41-1.59)	1.52(1.43-1.62)

CI, confidence interval; HIMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbidity disease.*

Table 16. The association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia: The combination with individual HIMs

Variables	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin-Thiazide diuretics				
Non-user	6,534 (74.6)	70,602 (83.6)	0.60(0.57-0.64)	0.60(0.57-0.63)
Single user	2,096 (23.9)	13,678 (16.2)	1.00	1.00
Concurrent user	124 (1.4)	146 (0.2)	5.54(4.34-7.07)	5.63 (4.39-7.22)
Desmopressin-Opioids				
Non-user	5,614 (64.1)	60,626 (71.8)	0.73(0.70-0.77)	0.73(0.70-0.77)
Single user	2,953 (33.7)	23,399 (27.7)	1.00	1.00
Concurrent user	187 (2.1)	401 (0.5)	3.70(3.09-4.41)	3.93(3.25-4.75)
Desmopressin-Antipsychotics				
Non-user	7,806 (89.2)	80,374 (95.2)	0.43(0.39-0.46)	0.39(0.35-0.42)
Single user	917 (10.5)	4,015 (4.8)	1.00	1.00
Concurrent user	31 (0.4)	37 (0.0)	3.67(2.26-5.94)	3.88(2.39-6.32)
Desmopressin-SSRIs				
Non-user	7,942 (90.7)	80,062 (94.8)	0.55(0.51-0.60)	0.53(0.49-0.58)
Single user	775 (8.9)	4,308 (5.1)	1.00	1.00
Concurrent user	37 (0.4)	56 (0.1)	3.67(2.41-5.60)	3.77(2.47-5.76)
Desmopressin-PPIs				
Non-user	6,198 (70.8)	68,748 (81.4)	0.58(0.55-0.61)	0.58(0.55-0.61)
Single user	2,411 (27.5)	15,404 (18.2)	1.00	1.00
Concurrent user	145 (1.7)	274 (0.3)	3.38(2.75-4.15)	3.64(2.94-4.52)
Desmopressin-SNRIs				
Non-user	8,186 (93.5)	81,954 (97.1)	0.45(0.40-0.49)	0.44(0.40-0.48)
Single user	549 (6.3)	2,446 (2.9)	1.00	1.00
Concurrent user	19 (0.2)	26 (0.0)	3.26(1.79-5.94)	3.25(1.78-5.93)

Antipsychotics-Opioids				
Non-user	5,365 (61.3)	59,079 (70.0)	0.72 (0.69-0.76)	0.72 (0.69-0.75)
Single user	3,058 (34.9)	24,358 (28.9)	1.00	1.00
Concurrent user	331 (3.8)	989 (1.2)	2.67 (2.34-3.04)	2.75 (2.41-3.14)
Antipsychotics-PPIs				
Non-user	5,964 (68.1)	67,058 (79.4)	0.59 (0.56-0.62)	0.58 (0.56-0.61)
Single user	2,510 (28.7)	16,650 (19.7)	1.00	1.00
Concurrent user	280 (3.2)	718 (0.9)	2.59 (2.24-2.99)	2.69 (2.32-3.12)
Desmopressin-TCAs				
Non-user	7,946 (90.8)	79,413 (94.1)	0.64 (0.59-0.70)	0.64 (0.59-0.70)
Single user	764 (8.7)	4,907 (5.8)	1.00	1.00
Concurrent user	44 (0.5)	106 (0.1)	2.67 (1.86-3.82)	2.65 (1.84-3.82)
Thiazides diuretics-Antipsychotics				
Non-user	6,255 (71.5)	68,783 (81.5)	0.59 (0.56-0.62)	0.58 (0.55-0.61)
Single user	2,337 (26.7)	15,226 (18.0)	1.00	1.00
Concurrent user	162 (1.9)	417 (0.5)	2.53 (2.10-3.05)	2.63 (2.18-3.17)
Desmopressin-Anticonvulsants				
Non-user	7,640 (87.3)	79,201 (93.8)	0.46 (0.43-0.50)	0.46 (0.43-0.49)
Single user	1,069 (12.2)	5,138 (6.1)	1.00	1.00
Concurrent user	45 (0.5)	87 (0.1)	2.49 (1.73-3.59)	2.57 (1.78-3.71)
Thiazides-SNRIs				
Non-user	6,620 (75.6)	70,266 (83.2)	0.65 (0.61-0.68)	0.64 (0.61-0.68)
Single user	2,020 (23.1)	13,855 (16.4)	1.00	1.00
Concurrent user	114 (1.3)	305 (0.4)	2.57 (2.06-3.20)	2.56 (2.06-3.20)

CI, confidence interval; HIMS, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbidity disease.*

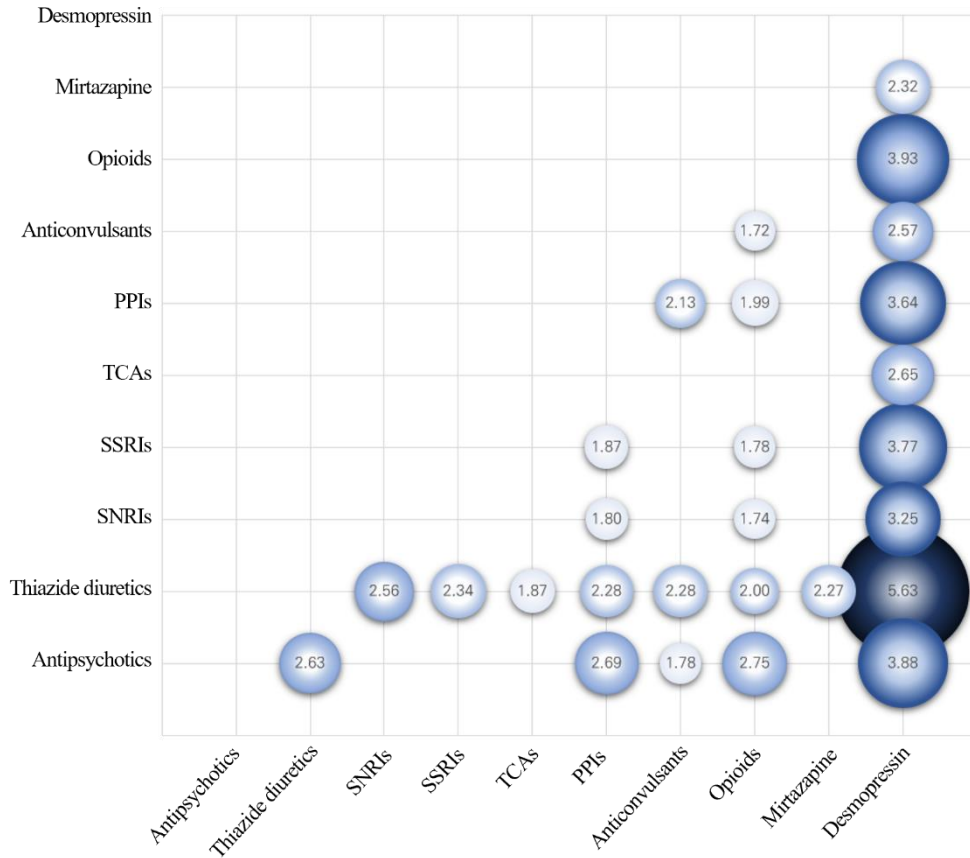


Figure 8. The adjusted odds ratio for the association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia

HIMs, hyponatremia-inducing medications; PPIs, proton pump inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

사후 분석으로 중증 저나트륨혈증 환자를 3% NaCl 또는 tolvaptan을 사용한 환자로 한정하여 유발 기전에 따른 병용사용 HIM과 중증 저나트륨혈증 발생의 상관성을 분석하였고, 본 연구결과와 유사한 경향을 확인할 수 있었다(Table 17).

민감도 분석으로 HIM의 병용을 인정하는 동시사용 일수를 3일과 7일로 분석한 결과, HIM의 병용과 중증 저나트륨혈증 사이의 상관성은 본 연구와 유사한 경향을 확인할 수 있었다. 다만 실제 병용일수가 클수록 단독사용 대비 병용의 오즈비가 작아지는 경향을 확인할 수 있었다(Table 18).

Table 17. Post-hoc analysis of concurrently used HIMs according to the hyponatremia-inducing mechanism associated with severe hyponatremia defined as cases receiving 3% NaCl or tolvaptan

Variables	HN patients (N=6,293)	Non-HN patients (N=60,609)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin-Thiazide diuretics				
Non-user	4,835 (76.8)	50,853 (83.9)	0.66(0.62-0.71)	0.65(0.61-0.69)
Single user	1,386 (22.0)	9,650 (15.9)	1.00	1.00
Concurrent user	72 (1.1)	106 (0.2)	4.73(3.49-6.42)	4.76(3.5-6.48)
Medications causing SIADH-Desmopressin				
Non-user	2,662 (42.3)	33,729 (55.7)	0.60(0.57-0.63)	0.59(0.56-0.62)
Single user	3,485 (55.4)	26,473 (43.7)	1.00	1.00
Concurrent user	146 (2.3)	407 (0.7)	2.73(2.25-3.31)	3.04(2.47-3.73)
Medications causing SIADH- Thiazide diuretics				
Non-user	2,225 (35.4)	29,659 (48.9)	0.66(0.62-0.70)	0.65(0.61-0.69)
Single user	2,948 (46.8)	25,808 (42.6)	1.00	1.00
Concurrent user	1,120 (17.8)	5,142 (8.5)	1.91(1.77-2.06)	1.95(1.81-2.11)
Medications causing SIADH-Medications causing SIADH				
Non-user	2,396 (38.1)	33,551 (55.4)	0.59(0.55-0.62)	0.57(0.54-0.61)
Single user	2,331 (37.0)	19,197 (31.7)	1.00	1.00
Concurrent user	1,566 (24.9)	7,861 (13.0)	1.64(1.53-1.76)	1.69(1.58-1.82)

CI, confidence interval; HIMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbidity disease.*

Table 18. The results of sensitivity analysis for the association between the concurrent use of HIMs and severe hyponatremia according to the number of days of combination

Variables	Concurrently used days ≥ 3			Concurrently used days ≥ 7		
	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)	HN patients (N=8,754)	Non-HN patients (N=84,426)	Adjusted OR* (95% CI)
Desmopressin-Thiazide diuretics						
Non-user	6,566(75.0%)	70,697(83.6)	0.60(0.57-0.64)	6,694(76.5)	70,991(84.1)	0.63(0.60-0.67)
Single user	2,066(23.6%)	13,588(16.2)	1.00	1,963(22.4)	13,301(15.8)	1.00
Concurrent user	122(1.4%)	141(0.2)	5.78(4.49-7.43)	97(1.1)	134(0.2)	4.93(3.76-6.47)
Medications causing SIADH-Desmopressin						
Non-user	3,976(45.4%)	47,584(55.1)	0.66(0.63-0.69)	4,503(51.4)	52,502(62.2)	0.66(0.63-0.69)
Single user	4,562(52.1%)	36,310(44.2)	1.00	4,073(46.5)	31,469(37.3)	1.00
Concurrent user	216(2.5%)	532(0.7)	3.49(2.94-4.15)	178(2.0)	455(0.5)	3.21(2.66-3.88)
Medications causing SIADH-Thiazide diuretics						
Non-user	3,269(37.3%)	41,677(48.3)	0.71(0.68-0.75)	3,725(42.6)	45,851(54.3)	0.71(0.68-0.75)
Single user	3,933(44.9%)	35,674(43.0)	1.00	3,704(42.3)	32,542(38.5)	1.00
Concurrent user	1,552(17.7%)	7,075(8.7)	2.02(1.89-2.15)	1,325(15.1)	6,033(7.1)	1.96(1.83-2.10)

Medications causing SIADH-Medications causing SIADH

Non-user	3,725(42.6%)	47,441(54.8)	0.64(0.61-0.67)	4,314(49.3)	52,523(62.2)	0.64(0.61-0.68)
Single user	3,237(37.0%)	26,625(32.2)	1.00	2,944(33.6)	23,347(27.7)	1.00
Concurrent user	1,792(20.5%)	10,360(13.0)	1.45(1.36-1.54)	1,496(17.1)	8,556(10.1)	1.41(1.32-1.51)

CI, confidence interval; HIMs, hyponatremia-inducing medications; HN, hyponatremia; OR, odds ratio; PPIs, proton pump inhibitors; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

Medications causing SIADH include antineoplastic agents, anticonvulsants, antipsychotics, opioids, PPIs, SNRIs, SSRIs, TCAs, and tramadol.

** Adjusted odds ratio was calculated by logistic regression analysis, and adjusted variables were age, gender, Charlson comorbidity index score, frailty score, and baseline comorbid disease.*

제4장 고 찰

본 연구에서 HIM의 사용과 중증 저나트륨혈증 재발은 유의한 상관성을 확인하였다. 그러나 인구학적 특성과 기저질환 등을 보정변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 한 결과에서 thiazide계 이뇨제, TCAs 및 PPIs만이 중증 저나트륨혈증 재발 가능성을 유의하게 증가시켰고, 항정신병약물 및 SSRIs와 같은 약물들은 유의한 상관성을 보이지 않았다. 본 연구결과와 달리, 스웨덴의 청구데이터 기반 환자 대조군 연구에서는 새로 시작한 SSRIs 및 venlafaxine도 저나트륨혈증으로 인한 입원과의 강한 상관성이 있음을 보고하였다[91]. 이러한 결과의 불일치는 원발성 저나트륨혈증과 저나트륨혈증의 재발과의 차이 및 저나트륨혈증으로 인한 입원이라는 결과변수의 차이 등에 기인하는 것으로 일부 생각할 수 있다. 또한 저나트륨혈증의 원인으로 의심되는 HIM에 대해 인지하여 약물이 중단되었을 가능성도 있고, 저나트륨혈증 치료 후 처방된 다른 HIM은 환자간 변동성(inter-patient variability)으로 인해 재발의 원인으로 드러나지 않을 수도 있다. 그럼에도 불구하고, 저나트륨혈증을 진단받은 환자의 약물검토에서 최소한 중증 저나트륨혈증 재발과의 관련성이 확인된 thiazide계 이뇨제, TCAs 및 PPIs는 증재를 고려할 수 있는 임상 근거로 삼을 수 있을 것이다.

본 연구에서는 저나트륨혈증 환자 및 재발 예방을 위해 주의해야할 약물로 문헌에서 주요하게 언급하지 않았던 PPIs가 중증 저나트륨혈증

재발과도 유의한 상관성을 확인하였다는 것이다. PPIs가 노인에서도 흔히 처방되고 있는 국내 현실을 고려할 때 약물검토과정에서 고려해야할 변수로 삼을 수 있을 것이다.

본 연구에서 HIM을 2개 이상 병용하면 저나트륨혈증 재발의 위험이 더욱 증가하는 것으로 확인되었는데, 특히 thiazide계 이뇨제와 다른 HIM과의 병용은 저나트륨혈증 재발의 위험이 유의하게 증가시켰다. Thiazide계 이뇨제와 정신작용약물의 병용은 저나트륨혈증 유발 위험과 관련성이 보고되었지만[107, 108], SIADH 유발 약물과의 병용이 thiazide계 이뇨제 유발 저나트륨혈증의 가능성에 미치는 영향이 명확하게 밝혀진 것은 아니다[109]. 하지만 이러한 연구 결과들을 종합하면, thiazide계 이뇨제와 다른 HIM을 동시에 처방받은 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 저나트륨혈증 재발을 경험할 가능성이 더 높을 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 신규사용 HIM은 사용하지 않는 것에 비해 모든 HIM 약물(군)에서 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 나타냈고, 지속사용에 비해서는 마약성 진통제를 제외한 모든 HIM에서 중증 저나트륨혈증과의 상관성을 확인할 수 있었다. 신규사용 시 저나트륨혈증 발생 위험 증가가 가장 큰 HIM은 desmopressin으로, 사용하지 않는 것에 비해 9.69배, 지속사용에 비해 3.81배 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 확인되었다. Desmopressin의 신규사용이나 지속사용과 저나트륨혈증의 상관성을 비교분석한 연구가 드물어, 본 연구 결과를 이전 연구와 직접 비교하기는 어렵다. 다만, 새로 처방된 desmopressin과 oxybutynin을 비교한 미국 노인 코호트 연구 결과, desmopressin 복용군이 oxybutynin 복용군에

비해 30일 이내의 저나트륨혈증의 위험이 19배(95% CI 7.11-52.99) 증가하는 것으로 확인되었다[110]. 또 desmopressin 관련 위해에 대한 메타분석 결과에서는 저나트륨혈증의 상대 위험도(relative risk)는 5.1(95% CI 3.0-8.8)이고, 위해가 나타나기까지 필요한 환자수(number needed to harm)는 20인 것으로 보고하였다[111].

본 연구에서 신규사용 thiazide계 이뇨제는 비사용 및 지속사용에 비해 중증 저나트륨혈증의 위험을 각각 3.49배 및 2.37배 증가시키는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 스웨덴 노인 대상 환자-대조군 연구에서도 유사한 것을 확인할 수 있는데, thiazide계 이뇨제의 저나트륨혈증으로 인한 입원의 위험을 분석한 결과 90일 이내 thiazide계 이뇨제를 새로 시작한 환자는 치료 첫 주 동안 저나트륨혈증 관련 입원 위험이 48배 높아진 반면 지속사용 환자에서는 약 3배만 높아진 것으로 보고하였다[89].

SNRIs, mirtazapine 및 TCAs의 신규사용은 사용하지 않는 것에 비해 중증 저나트륨혈증 위험을 각각 2.89배, 2배, 1.37배 유의하게 높였지만, 이들 약물의 지속사용은 사용하지 않는 것에 비해 중증 저나트륨혈증에 미치는 영향이 유의하게 크지 않았다. 따라서 SNRIs, mirtazapine 및 TCAs의 지속사용 대비 신규사용의 저나트륨혈증 관련 위험에 대한 결과는 해석에 제한이 따른다. 그럼에도 불구하고 약물의 신규사용에서만 중증 저나트륨혈증의 위험을 높인다는 결과에 의해, 이 약물들에 의한 SIADH는 주로 치료 시작 초기에 발생하는 것으로 생각해볼 수 있으며 이는 선행 연구 결과와 일치한다. 항우울제 등 SIADH 유발 약물과 중증 저나트륨혈증의 상관성을 분석한 스웨덴 연구에서, 지속 사용된 항우울제는 저나트륨혈증의 위험 증가와 유의한 상관성을 보이지 않았지만, 새로 처방받은 venlafaxine

(5.3배), mirtazapine (2.54배) 및 TCAs (1.59배)는 모두 중증 저나트륨혈증의 위험을 높이는 것으로 보고하였다 [91].

PPIs와 항경련제는 사용하지 않는 것에 비해 신규사용과 지속사용 모두 중증 저나트륨혈증과의 유의한 상관성을 보였고, 지속사용에 비해 신규사용에서 약간의 위험 증가만 확인할 수 있었다. 본 연구결과와 달리, 약물 관련 저나트륨혈증으로 인한 입원 위험을 분석한 2건의 스웨덴연구에서는 지속 사용 HIM에 대해 상반된 결과를 보고하고 있다. 지표일 이전 90일 이내에 새로 처방받은 약물의 저나트륨혈증 관련 위험에 대한 보정된 오즈비가 PPIs 2.78(95% CI, 2.48-3.11), gabapentin 1.61(95% CI 1.08-2.38), carbamazepine 9.63(95% CI, 6.18-5.33)으로 모두 유의하게 높이는 것으로 확인되었다. 또한 PPIs의 지속 사용은 저나트륨혈증의 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타난 반면 지속 사용 항경련제 중 carbamazepine (aOR 3.54, 95% CI 2.97-4.23), oxcarbazepine (aOR 7.97, 95% CI 3.70-18.50), valproate (aOR 2.16, 95% CI 1.60-2.91)의 지속 사용은 저나트륨혈증의 위험을 유의하게 증가시키는 성분으로 확인되었다[112, 113]. 연구 결과 간의 이러한 차이는 새로 약물을 시작한 환자를 정의하기 위한 기간에 대한 조작적 정의의 차이에서 일부 기인할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 마약성 진통제는 새로 시작하거나 지속사용과 관계없이 비사용에 비해 저나트륨혈증의 위험이 높았지만, 지속사용에 비해 신규사용은 상대적으로 저나트륨혈증의 위험이 낮았다. 그러므로 마약성 진통제의 경우 지속적인 치료과정에서 저나트륨혈증의 위험이 더욱 증가할 수 있음을 고려해야한다. 19명의 처방의 연간 데이터베이스를 사용한

이탈리아 연구에서도 마약성 진통제의 장기 사용이 저나트륨혈증과 유의한 관련성을 보고하여[92], 본 연구와 유사한 연구결과를 확인할 수 있다. 그러나 Falhammar 등의 스웨덴 인구기반 환자-대조군 연구에서, 새로 시작한 tramadol (aOR 2.34, 95% CI 2.01-2.72)과 codeine (aOR 2.20, 95% CI 1.87-2.60)의 저나트륨혈증으로 인한 입원의 위험 증가는 확인되었지만, 지속사용한 codeine은 유의한 상관성을 보이지 않았고, 지속사용한 tramadol (aOR 0.70, 95% CI 0.61-0.80)은 사용하지 않은 사람에 비해 오히려 저나트륨혈증의 위험이 더 낮은 것으로 나타났다[114]. 이러한 불일치는 tramadol 및 마약성 진통제 관련 저나트륨혈증 위험의 시간 의존성에 관한 추가 연구의 필요성을 시사한다.

본 연구에서는 노인에서의 중증 저나트륨혈증 위험은 복용한 HIM의 개수에 따라 커지는 경향을 보였고, HIM의 병용은 각 약물의 단독사용 대비 저나트륨혈증의 위험이 증가하였으며, 특히 저나트륨혈증 위험을 많이 높이는 병용 조합을 확인할 수 있었다. 중증 저나트륨혈증의 위험을 가장 높이는 조합은 desmopressin과 thiazide계 이뇨제로 각 약물의 단독 사용 대비 5.78배 증가하는 것으로 관찰되었다. 또한 중증 저나트륨혈증 재발 위험 분석 결과에서도 thiazide계 이뇨제와 다른 HIM의 병용이 저나트륨혈증의 위험을 69% 높이는 것으로 확인되어 일관된 연구 결과를 보였다. 이와 유사하게, 네덜란드 단일기관 환자 750명 대상의 단면연구에서도 thiazide계 이뇨제와 정신작용약물의 병용이 저나트륨혈증의 위험을 4배 높이는 것으로 보고하였고[54], 호주의 단일기관 노인정신과에 급성기치료를 위해 입원한 노인환자 차트리뷰 연구에서 thiazide계 이뇨제와 SSRIs의 병용은 비사용에 비해

저나트륨혈증의 위험을 11.2배 높이는 것으로 보고하였으며[115]. 네덜란드 2개 기관 환자-대조군 연구에서도 thiazide계 이뇨제와 SSRIs의 병용은 비사용에 비해 35배 저나트륨혈증의 위험이 높아지는 것을 확인하였다[116]. 이러한 일치된 결과는, 물과 나트륨 배설을 증가시켜 저나트륨혈증을 유발하는 thiazide계 이뇨제와 SIADH를 유발하는 HIM의 동시 사용은 각기 다른 유발 메커니즘을 통해 저나트륨혈증의 위험을 추가적으로 상승시킬 수 있음을 보여준다[107, 117].

본 연구에서 SIADH 유발 약물 간의 병용에 따른 위험은 각각의 약물을 단독으로 사용했을 때에 비해 1.52배로 추가 위험이 크지 않은 것으로 확인되었다. HIM의 동시 사용으로 인한 저나트륨혈증 관련 차등 위험을 뒷받침하는 기전에 관한 연구는 많지 않다. SIADH를 유발하는 약물로 알려진 SSRIs, SNRIs 및 PPIs 등의 병용이 저나트륨혈증의 위험을 크게 증가시키는 것으로 보고한 연구들도 있는 반면[100, 112, 118], 독일 약물감시프로그램에 수집된 데이터를 기반으로 정신작용약물 유발 저나트륨혈증을 분석한 연구 결과에서는 SSRIs나 SNRIs를 사용하고 있는 환자에서 항정신병약물의 병용은 저나트륨혈증의 위험을 유의하게 증가시키지 않는 것으로 확인되었다. 또한 Shepshelovich 등이 약물유발 SIADH를 분석한 연구에서는 약물 병용으로 저나트륨혈증의 중증도는 높아지지 않는다고 보고하였다[64]. 이러한 결과를 종합하면, SIADH 유발 약물 간의 동시 사용은 저나트륨혈증 유발 기전이 다른 약물과의 병용보다 저나트륨혈증 관련 위험 증가 정도가 작은 것으로 생각해 볼 수 있다. 즉 저나트륨혈증 유발 기전이 다른 HIM의 병용이 유사한 기전을 갖는 약물과의 병용 투여보다 더 뚜렷한 상승 효과를 갖는다는 것을 의미한다.

본 연구는 잠재적으로 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 다양한 HIM을 대상으로 약물 사용 패턴에 따라 중증 저나트륨혈증의 차등 위험을 종합적으로 평가한 인구기반 연구이다. 특히 HIM의 지속사용 대비 신규사용의 상대적인 위험증가에 대한 근거를 마련한 연구로, thiazide계 이뇨제 이외에 desmopressin의 신규사용이 지속사용 대비 3배 이상 중증 저나트륨혈증 위험 증가와의 상관성을 확인하였고, 마약성 진통제의 신규사용은 지속사용 대비 중증 저나트륨혈증 위험이 85%로 낮은 것을 확인하였다. 또한 저나트륨혈증 유발 기전에 따라 HIM의 병용사용을 분석한 첫 연구로, 다른 기전에 의한 HIM의 병용이 더욱 상승효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또한 본 연구는 이미 저나트륨혈증으로 진단을 받은 환자에서 HIM의 사용과 중증 저나트륨혈증 재발의 상관성을 평가한 첫 번째 인구기반 연구이다. Thiazide계 이뇨제와 다른 HIM을 동시에 처방받은 환자에서 중증 저나트륨혈증 재발의 위험이 증가하는 것을 확인하였고, 저나트륨혈증 유발 약물로 보고가 많지 않았던 PPIs와 중증 저나트륨혈증의 상관성을 확인하였다.

본 연구의 HIM과 저나트륨혈증 발생 또는 재발과의 상관성에 관한 연구결과는 노인 환자에서 HIM 사용의 위험성에 대한 인식 제고에 기여할 수 있으며, 확인된 HIM의 사용 패턴에 따른 저나트륨혈증 차등 위험에 대한 결과들은 노인 환자에서 새로운 약물을 시작하거나 추가할 때 수행하는 약물검토 과정에서 그 가치가 입증될 수 있을 것이다. 또한 저나트륨혈증으로 진단을 받은 환자에서 HIM의 사용과 저나트륨혈증 재발과의 상관성에 대한 인식을 높이고, 보다 적극적으로 예방하는 데에 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 중증 저나트륨혈증 환자에 대해 저나트륨혈증을 주상병으로 입원했거나 중증 또는 증상성 저나트륨혈증 치료에 사용되는 3% NaCl 또는 tolvaptan을 투여 받은 중증 또는 증상성 저나트륨혈증 발생 환자로 조작적 정의하였다. HIRA-APS에는 실험실 검사수치가 변수로 제공되지 않아 혈청 나트륨농도를 기준으로 환자를 선정할 수 없으므로 국내외 진료 지침과 문헌검토에 근거하여 조작적 정의를 한 것이기 때문에, 일반적인 혈청 나트륨 수치에 따라 125 mEq/L 미만을 중증 저나트륨혈증으로 정의하는 것과 차이가 있을 수 있음을 염두에 두어야 한다. 청구데이터를 활용한 스웨덴의 연구에서 저나트륨혈증을 주상병으로 한 입원을 중증 저나트륨혈증으로 정의한 바 있으며, 그들이 시행한 또다른 연구에서 이러한 정의가 타당함을 확인한 바 있다. 저나트륨혈증을 주상병으로 입원한 환자군에 대한 검증을 위해 일개 병원에서 2014년 퇴원환자 차트리뷰를 시행한 결과, 저나트륨혈증으로 입원한 환자 104명 모두 저나트륨혈증으로 확인되었고, 125 mEq/L 미만의 중증 저나트륨혈증이 77% (80명) 및 양성예측도(positive predictive value)가 89% (92명)로 확인된 바 있다[91]. 본 연구에서는 저나트륨혈증을 주상병으로 입원한 환자 이외에 중증 응급 또는 증상성 저나트륨혈증에 적응증을 갖고 있는 3% NaCl이나 tolvaptan 처방이 있는 환자도 중증 저나트륨혈증으로 정의하였으며, 이들 약물의 허가적응증을 기반으로 볼 때 중증 또는 증상성 저나트륨혈증이 포함되었을 것으로 가정할 수 있다. 또한 국내에서는 입원 시의 진단코드의 정확성이 확인되지 않았기 때문에 중증 또는 증상성 저나트륨혈증 치료로 3% NaCl 또는 tolvaptan을 사용한

환자만을 대상으로 사후분석을 수행하였고, 본 연구결과와 유사한 경향성을 확인할 수 있었다.

본 연구는 중증 저나트륨혈증의 상대적으로 낮은 발병률을 고려하고, 단일 질병에 대한 다양한 약물 관련 위험 요인을 동시에 파악하기 위하여 비용과 시간적으로 효율성이 높은 연구방법인 환자-대조군 연구 설계를 활용하였다. 그러나 중증 저나트륨혈증과 HIM의 사용의 시간적 선후관계가 불분명하여 인과관계를 확립하기 어렵고, HIM 사용의 발생률을 직접 산출할 수 없다는 제한점이 있다. 그리고 전체 노인 인구에서 저나트륨혈증 발생을 파악하기 위하여 입원 및 외래를 구분하지 않고 대조군을 선정하였기 때문에, 표본데이터의 입원환자 비율을 고려 시 환자군에 비해 대조군에 입원환자의 비율이 적게 포함되었을 수 있다. 또한 교란요인을 효율적으로 통제하기 위하여 저나트륨혈증 발생에 영향을 미칠 수 있는 교란변수의 분포가 환자군과 대조군에서 동일하도록 성향점수매칭을 시행하였다. 그러나 성향점수매칭으로 선택편향이 완전히 제거되었다고 단정지을 수 없고, 모든 교란 변수에서 환자군과 대조군 간의 균형이 이루어졌다고 볼 수는 없다.

본 연구는 성향점수매칭과 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 연령, 성별, CCI 점수, frailty 점수 및 저나트륨혈증과의 상관성이 보고된 주요 관련 질환을 교란변수로 보정하고자 하였다. 그럼에도 불구하고 저나트륨혈증에 영향을 미치는 것으로 알려진 환자의 체중이나 병용한 수액치료, 다른 전해질 농도 등 반영되지 못한 다른 잠재적인 교란요인이 존재할 수 있어 본 연구결과의 해석에 주의를 요한다.

본 연구는 건강보험심사평가원의 고령환자데이터셋을 활용하여 몇 가지 제한점이 있다. 약물에 의한 중증 저나트륨혈증은 비교적 단기간에 확인할 수 있고, 지표일 이전 한달 간의 약물 사용을 분석하여 장기간 추적관찰을 요하지 않으므로 연간 제공되는 환자표본자료를 여러 해 통합하여 활용함으로써 효과적으로 연구를 수행할 수 있었을 것으로 생각된다. 그러나 개인정보 비식별화 후 무작위 추출하여 구축된 연간 데이터이므로, 동일한 환자가 해마다 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없다는 점은 한계로 생각된다. 또한 청구데이터에는 입원의 주상병이 입원사유인지 입원중에 발생한 상병인지 확인이 불가능하여, 입원 중 발생한 저나트륨혈증 환자도 포함되었을 가능성을 배제할 수 없을 것이다. 또한 무증상이거나 진단을 받지 못한 저나트륨혈증 환자 및 11.7% NaCl로 치료받은 저나트륨혈증 환자도 주상병에 진단코드가 기록되지 않았을 경우 연구대상에 포함되지 못했을 가능성이 있다. 또한 청구데이터에 포함된 진단코드에는 중증 저나트륨혈증의 특정 병인이 포함되어 있지 않아서, HIM 사용과 특정 병인에 따른 저나트륨혈증 사이의 연관성을 평가할 수 없었으며, HIM 처방에 대한 근거나 임상 증상을 조사할 수 없기 때문에, 임상 상황에 대한 충분한 고려에도 불구하고 HIM을 반드시 사용해야만 하는지 또는 HIM의 사용을 피할 수 있었는지 여부를 판단할 수 없었다.

제5장 결 론

저나트륨혈증을 진단받은 환자에서 HIM의 사용은 중증 저나트륨혈증의 재발의 위험도 높이는 것으로 나타났는데, 특히 thiazide계 이뇨제와 TCAs 및 PPIs의 사용이 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었다. 또한 thiazide계 이뇨제와 다른 HIM의 병용은 병인에 관계없이 과거 저나트륨혈증을 진단받은 노인 환자에서 저나트륨혈증 재발의 위험을 증가시켰다.

저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 약물의 사용 패턴에 따른 중증 저나트륨혈증 발생 및 재발에 미치는 영향을 분석한 연구 결과, 새로 시작한 HIM은 지속사용에 비해 노인에서 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 유의한 상관성을 나타냈고, 특히 desmopressin이 가장 높았다. 반면 마약성 진통제는 신규사용에 비해 지속사용이 오히려 중증 저나트륨혈증 위험 증가와 상관성을 보였다.

저나트륨혈증을 유발하는 약물의 동시 사용은 각각의 HIM을 단독으로 사용할 때에 비해 중증 저나트륨혈증 위험을 유의하게 높이는 것으로 나타났고, 특히 기전이 다른 HIM을 병용하는 것의 효과는 기전이 유사한 HIM을 병용할 때보다 더욱 상승효과를 나타내는 것으로 확인되었다.

본 연구에서 확인된 저나트륨혈증 유발 약물의 사용에 따른 차등 위험 관련 결과는 HIM을 새로 시작하거나 추가 사용하게 되는 노인 환자에서 중증 저나트륨혈증의 위험을 최소화하는 데에 기여할 수 있을 것이다.

(본 연구 내용의 일부는 학술지 *Age and Ageing*.
2021;50(4):1137-43에 출판되었다.)

제6장 참고 문헌

1. Chessman KH, Haney J. Disorders of Sodium and Water Homeostasis. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
2. Rangan GK, Dorani N, Zhang MM, Abu-Zarour L, Lau HC, Munt A, et al. Clinical characteristics and outcomes of hyponatremia associated with oral water intake in adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e046539.
3. Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E, et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Critical Care*. 2013;17(1):R12.
4. Lee Y, Yoo KD, Baek SH, Kim YG, Kim HJ, Ryu JY, et al. Korean Society of Nephrology 2022 Recommendations on controversial issues in diagnosis and management of hyponatremia. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(4):393-411.
5. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *The New England journal of medicine*. 2012;367(8):746-52.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2:i1-i39.
7. Decaux G, Gankam Kengne F. Hypertonic saline, isotonic saline, water restriction, long loops diuretics, urea or vaptans to treat hyponatremia. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(3):195-214.

8. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340-9.
9. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *Jama*. 2022;328(3):280-91.
10. Lai MY, Lin CC, Chung SL, Wu CH, Yang WC, Tseng YT. Milky plasma, diabetes, and severe hyponatremia. *Kidney Int*. 2009;75(9):996.
11. Lawn N, Wijdicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *The New England journal of medicine*. 1998;339(9):632.
12. Rondon-Berrios H, Berl T. Physiology and Pathophysiology of Water Homeostasis. *Front Horm Res*. 2019;52:8-23.
13. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American journal of medicine*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
14. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):81-92.
15. Rondon-Berrios H, Berl T. Vasopressin Receptor Antagonists in Hyponatremia: Uses and Misuses. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:141.
16. Berl T. Vasopressin antagonists. *The New England journal of medicine*. 2015;372(23):2207-16.
17. Sterns RH. Tolvaptan for the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: Is the Dose Too High? *American journal of kidney*

- diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2018;71(6):763-5.
18. Rondon-Berrios H, Berl T. Mild Chronic Hyponatremia in the Ambulatory Setting: Significance and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2268-78.
 19. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *The American journal of medicine.* 2009;122(9):857-65.
 20. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing research reviews.* 2013;12(1):165-73.
 21. Ganguli A, Mascarenhas RC, Jamshed N, Tefera E, Veis JH. Hyponatremia: incidence, risk factors, and consequences in the elderly in a home-based primary care program. *Clin Nephrol.* 2015;84(2):75-85.
 22. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm Res.* 2019;52:24-35.
 23. Jun K, Kim Y, Ah Y-M, Lee J-Y. Awareness of the use of hyponatremia-inducing medications in older adults with hyponatremia: a study of their prevalent use and association with recurrent symptomatic or severe hyponatremia. *Age Ageing.* 2021;50(4):1137-43.
 24. Brouns SH, Dortmans MK, Jonkers FS, Lambooi SL, Kuijper A, Haak HR. Hyponatremia in elderly emergency department patients: a marker of frailty. *Neth J Med.* 2014;72(6):311-7.
 25. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):760-71.

26. Tzoulis P, Evans R, Falinska A, Barnard M, Tan T, Woolman E, et al. Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatremia in the UK. *Postgraduate medical journal*. 2014;90(1070):694-8.
27. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:10.
28. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e80451.
29. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124105.
30. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007;28(8):980-8.
31. Baser S, Yılmaz CN, Gemcioglu E. Do the etiology of hyponatremia and serum sodium levels affect the length of hospital stay in geriatric patients with hyponatremia? *J Med Biochem*. 2022;41(1):40-6.
32. Gisby M, Lundberg J, Ländin M, O'Reilly K, Robinson P, Sobocki P, et al. The burden of illness in patients with hyponatremia in Sweden: a population-based registry study. *Int J Clin Pract*. 2016;70(4):319-29.
33. Donzé JD, Beeler PE, Bates DW. Impact of Hyponatremia Correction on the Risk for 30-Day Readmission and Death in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Med*. 2016;129(8):836-42.

34. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol.* 2010;162 Suppl 1:S5-12.
35. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2016;129(8):823-35.e4.
36. Bhandari SK, Adams AL, Li BH, Rhee CM, Sundar S, Krasa H, et al. Sub-acute hyponatremia more than chronic hyponatremia is associated with serious falls and hip fractures. *Internal medicine journal.* 2020;50(9):1100-8.
37. Boyer S, Gayot C, Bimou C, Mergans T, Kajeu P, Castelli M, et al. Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit). *BMC geriatrics.* 2019;19(1):265.
38. Aranda-Gallardo M, Gonzalez-Lozano A, Oña-Gil JI, Morales-Asencio JM, Mora-Banderas A, Canca-Sanchez JC. Relation between hyponatremia and falls by acute hospitalised patients: A case-control study. *J Clin Nurs.* 2022;31(7-8):958-66.
39. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):554-63.
40. Corona G, Norello D, Parenti G, Sforza A, Maggi M, Peri A. Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(4):505-13.
41. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1822-8.

42. Barsony J, Kleess L, Verbalis JG. Hyponatremia Is Linked to Bone Loss, Osteoporosis, Fragility and Bone Fractures. *Front Horm Res.* 2019;52:49-60.
43. Miller AJ, Theou O, McMillan M, Howlett SE, Tennankore KK, Rockwood K. Dysnatremia in Relation to Frailty and Age in Community-dwelling Adults in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(3):376-81.
44. Bissram M, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatremia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatremia. *Intern Med J.* 2007;37(3):149-55.
45. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatremia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Internal medicine journal.* 2010;40(8):574-80.
46. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Milo G, Shochat T, et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Distribution and characterization according to etiologies. *European journal of internal medicine.* 2015;26(10):819-24.
47. Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, Wood KM, Myint PK. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *Journal of clinical medicine.* 2014;3(3):944-58.
48. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1957-65.
49. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *The American journal of medicine.* 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.
50. Gosch M. Hyponatremia in elderly patient-significance, clarification and therapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2022;147(6):301-5.

51. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003;337(1-2):169-72.
52. Bozkurt Babuş S, Köse A, Erdoğan S, Kiraz M, İyikesici F. Risk factors and mortality in elderly patients with severe hyponatremia admitted to the emergency department. *Ir J Med Sci*. 2022.
53. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health*. 2016;3(2):108-22.
54. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76(4):357-63.
55. Carrozzino D, Patierno C, Guidi J, Berrocal Montiel C, Cao J, Charlson ME, et al. Clinimetric Criteria for Patient-Reported Outcome Measures. *Psychother Psychosom*. 2021;90(4):222-32.
56. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35.
57. Yaku H, Kato T, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, et al. Risk factors and clinical outcomes of functional decline during hospitalisation in very old patients with acute decompensated heart failure: an observational study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032674.
58. Karakousis ND, Kostakopoulos NA. Hyponatremia in the frail. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2021;6(4):241-5.
59. Crawford JD, Kennedy GC. CHLOROTHIAZID IN DIABETES INSIPIDUS. *Nature*. 1959;183(4665):891-2.

60. Weissman PN, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *The New England journal of medicine*. 1971;284(2):65-71.
61. ARDUINO F, FERRAZ FPJ, RODRIGUES J. Antidiuretic Action of Chlorpropamide in Idiopathic Diabetes Insipidus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1966;26(12):1325-8.
62. FINE RN, CLARKE RR, SHORE NA. Hyponatremia and Vincristine Therapy: Syndrome Possibly Resulting From Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *American Journal of Diseases of Children*. 1966;112(3):256-9.
63. Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, et al. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;106(6):1362-79.
64. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(8):1801-7.
65. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, Trimpert C, Levi MM, Deen PMT, et al. Thiazide-induced hyponatremia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. *Journal of Hypertension*. 2015;33(3):627-33.
66. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;75(2):256-64.
67. Achinger SG, Ayus JC. Use of Desmopressin in Hyponatremia: Foe and Friend. *Kidney Med*. 2019;1(2):65-70.

68. Pinkhasov A, Xiong G, Bourgeois JA, Heinrich TW, Huang H, Coriolan S, et al. Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications - An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *J Psychosom Res.* 2021;151:110654.
69. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists.* 2016;31(3):139-50.
70. Leth-Moller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Odum L, Gislason G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011200.
71. Mannesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA, van Marum RJ, Souverein PC, Egberts TC. Hyponatremia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in Vigibase. *Drug safety.* 2010;33(7):569-78.
72. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(7):1227-33.
73. Gandhi S, McArthur E, Mamdani MM, Hackam DG, McLachlan RS, Weir MA, et al. Antiepileptic drugs and hyponatremia in older adults: Two population-based cohort studies. *Epilepsia.* 2016;57(12):2067-79.
74. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78-87.
75. El-Alali E, Al Jaber E. Association of proton pump inhibitor use and significant hyponatremia-a US population-based case-control study. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35(4):434-6.

76. Bhat N, Balliu E, Osipoff J, Lane A, Wilson T. Opioid-induced hyponatremia in a patient with central diabetes insipidus: independence from ADH. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(6):693-6.
77. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2008;52(1):144-53.
78. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Front Horm Res.* 2019;52:167-77.
79. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva endocrinologica.* 2014;39(1):1-12.
80. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med.* 2016;31(4):223-36.
81. Hilleman MAMaDE. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Diabetes Insipidus. In: Miller JETaDA, editor. *Drug-Induced Diseases: Prevention, detection, and management.* 3rd Edition ed: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
82. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2019;67(4):674-94.
83. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8.
84. Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *European Journal of Endocrinology.* 2016;175(6):499-507.

85. Woodward M, Gonski P, Grossmann M, Obeid J, Scholes R, Topliss DJ. Diagnosis and management of hyponatremia in the older patient. *Internal medicine journal*. 2018;48 Suppl 1:5-12.
86. 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.
87. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population-Based Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(1):67-72.
88. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):24-35.
89. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(7):1049-55.
90. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatremia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(4):566-77.
91. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, et al. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *The American journal of medicine*. 2018;131(1):56-63.
92. Grattagliano I, Mastronuzzi T, D'Ambrosio G. Hyponatremia associated with long-term medication use in the elderly: an analysis in general practice. *J Prim Health Care*. 2018;10(2):167-73.
93. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic

- nonhypovolaemic hypotonic hyponatremia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(6):761-71.
94. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *European journal of internal medicine*. 2019;60:71-7.
95. WHO. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11).
96. Cho HJ, Chae J, Yoon S-H, Kim D-S. Aging and the Prevalence of Polypharmacy and Hyper-Polypharmacy Among Older Adults in South Korea: A National Retrospective Study During 2010–2019. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
97. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(12):2261-72.
98. Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, Scatigna M, Clementi E, Radice S, et al. Association of Hyponatremia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *CNS Drugs*. 2019;33(6):581-92.
99. Kim YS, Kim DW, Jung KH, Lee ST, Kang BS, Byun JI, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure*. 2014;23.
100. Berghuis B, Hulst J, Sonsma A, McCormack M, de Haan GJ, Sander JW, et al. Symptomatology of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(3):778-84.

101. Gefen S, Joffe E, Mayan H, Justo D. Recurrent hospitalizations with moderate to severe hyponatremia in older adults and its associated mortality. *European journal of internal medicine*. 2014;25(7):624-8.
102. Kim L, Kim JA, Kim S. A guide for the utilization of Health Insurance Review and Assessment Service National Patient Samples. *Epidemiol Health*. 2014;36:e2014008.
103. Kim MK, Han K, Lee SH. Current Trends of Big Data Research Using the Korean National Health Information Database. *Diabetes Metab J*. 2022;46(4):552-63.
104. Lawless SJ, Thompson C, Garrahy A. The management of acute and chronic hyponatremia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221097343.
105. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46.
106. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012;17(6):756-65.
107. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, Schneider M, Deest M, Eberlein CK, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program-an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(8):1249-64.
108. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-47.
109. Nadal J, Channavajjhala SK, Jia W, Clayton J, Hall IP, Glover M. Clinical and Molecular Features of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Current hypertension reports*. 2018;20(4):31.

110. Fralick M, Schneeweiss S, Wallis CJD, Jung EH, Kesselheim AS. Desmopressin and the risk of hyponatremia: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002930.
111. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Desmopressin for Nocturia in Adults. *Journal of Urology.* 2014;192(3):829-35.
112. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *European journal of internal medicine.* 2019;59:65-9.
113. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Farmand S, Skov J, Nathanson D, et al. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure.* 2018;59:28-33.
114. Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *European journal of internal medicine.* 2019;69:20-4.
115. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2002;17(3):231-7.
116. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiament PP, Goldschmidt HM, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *British journal of clinical pharmacology.* 2002;53(4):363-9.

117. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci.* 2004;327(2):109-11.
118. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(10):e3696-e705.

Abstract

Differential effects of hyponatremia-inducing medication usage on the risk of severe hyponatremia in older adults

Kwanghee Jun

College of Pharmacy, Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Hyponatremia is a consequence of excess extracellular water relative to sodium. It is defined as a serum sodium concentration below 135 mEq/L, and a serum sodium level less than 125 mEq/L is considered severe. Older adults are at particularly high risk. However, as symptoms of hyponatremia, including fatigue, confusion, and weakness, are non-specific, and patients with hyponatremia are frequently

asymptomatic, this condition can often be mistaken for other diseases and is accordingly underestimated in clinical practice.

Nevertheless, it can lead to life-threatening symptoms, including seizures and coma, and death caused by brain edema. Even in asymptomatic patients, hyponatremia is associated with adverse clinical outcomes, including an increased risk of frailty, falls, readmission, and mortality. Numerous medications, such as diuretics, psychotropics, antiepileptics, antineoplastic agents, and proton pump inhibitors (PPIs), have been reported to cause hyponatremia. Therefore, the identification and minimization of hyponatremia-inducing medication (HIM) usage, one of the modifiable risk factors, might be one of the effective strategies to prevent hyponatremia.

The previous history of hyponatremia was shown to be an independent risk factor for the recurrence of hyponatremia in patients with depression who were treated with HIM. However, physicians may often overlook the medications that may cause hyponatremia due to their lack of awareness about drug-induced hyponatremia. Limited studies have evaluated the impact of HIM usage on the recurrence of the condition in patients diagnosed with hyponatremia. Generally, the effects of treatment duration using HIMs with different mechanisms of inducing hyponatremia have not been well documented. Most studies evaluated the association between HIMs and hyponatremia regardless of whether HIM was newly started, used persistently, or concurrently multiple-used.

We aimed to investigate the impact of HIMs on the recurrence of symptomatic or severe hyponatremia in older adults who were already diagnosed with hyponatremia and to evaluate the differential risk of severe hyponatremia associated

with the concurrent use of HIMs or newly started HIMs in the older adults, using a population-based database.

[Part 1] Association between HIM usage and recurrent severe hyponatremia

This study was a nested case-control study based on data obtained from a representative annual Health Insurance Review and Assessment Service-Adult Patient Sample (HIRA-APS) database 2013-2017. We identified patients aged over 65 years with hyponatremia as those hospitalized with a primary diagnosis of hyponatremia (E87.1, E22.2) and patients with recurrence of symptomatic or severe hyponatremia who had received tolvaptan or 3% NaCl. A 1:20 propensity score matched control with the age, gender, and Charlson comorbidity index (CCI) score was constructed. Multivariable logistic regression was performed to investigate the association between HIM use and the recurrence of symptomatic or severe hyponatremia after adjusting for covariates.

After adjusting for comorbid conditions, an increased likelihood of recurrence of symptomatic or severe hyponatremia was observed to be associated with the use of any [adjusted odds ratio (aOR) 1.34, 95% confidence interval (CI) 1.15-1.57], two or more HIMs (aOR 1.48, 95% CI 1.22-1.78); in particular, the use of thiazide diuretics (aOR 1.51, 95% CI 1.25-1.82), tricyclic antidepressants (TCAs, aOR 1.36, 95% CI 1.03-1.81), and PPIs (aOR 1.52, 95% CI 1.30-1.76) showed significance. The post hoc analysis showed that combinations of any HIMs with thiazide diuretics were significantly associated with the recurrence of symptomatic or severe hyponatremia (aOR 1.69, 95% CI 1.34-2.14); combinations of other individual HIMs except selective serotonin reuptake inhibitors (SNRIs) showed significant associations. The sensitivity analyses showed similar results.

To the best of our knowledge, this was the first population-based study on the association of HIM use with the recurrence of symptomatic or severe hyponatremia in patients previously diagnosed with hyponatremia.

In conclusion, we showed that the use of HIMs, including PPIs, and especially in combination with thiazide diuretics, increases the risk for recurrent symptomatic or severe hyponatremia in older adults previously diagnosed with hyponatremia, regardless of etiology.

[Part 2] Differential risk of severe hyponatremia based on the HIM usage

We conducted a case-control study using a HIRA-APS 2015-2019. We identified patients aged over 65 years with severe hyponatremia as those hospitalized with a primary diagnosis of hyponatremia (E87.1, E22.2) or who had received tolvaptan or 3% NaCl. A 1:10 propensity score matched control with the age, gender, health insurance type, CCI score, frailty score, index date, and comorbid disease was constructed. Multivariable logistic regression was performed to assess the association of newly started or concurrently used HIMs comprising 11 medication/classes with severe hyponatremia after covariate adjustment.

Multivariate logistic regression analysis showed that the risk of severe hyponatremia increased as the number of HIMs (reference non-use): single HIM (aOR 1.91, 95% CI 1.79–2.03], two HIMs (aOR 2.63, 95% CI 2.45–2.82), three or more HIMs (aOR 3.27, 95% CI 3.08–3.47). All classes of HIM uses, excluding mirtazapine, were significantly associated with severe hyponatremia.

In all classes of HIMs, newly started HIMs increased the likelihood of severe hyponatremia compared to non-use, and in nine classes of HIMs, compared to that with the persistently used HIM. The highest increase was observed in newly started

desmopressin, for which there were 9.69- and 3.81-fold increased risks compared with non-use and persistently used. Following desmopressin, newly started selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs, aOR 2.98, 95% CI 2.39-3.70), SNRIs (aOR 2.89, 95% CI 2.17–3.86), thiazide diuretics (aOR 2.37, 95% CI 2.04-2.76), antipsychotics (aOR 2.07, 95% CI 1.65-2.58), and mirtazapine (aOR 2.00, 95% CI 1.10–3.63) were found to increase the risk by a factor of 2 or more compared to that with persistent use.

However, newly started opioids were associated with a lower risk than with persistently used (aOR 0.85, 95% CI 0.79–0.92), although both newly started (aOR 1.319 95% CI 1.12–1.27) and persistently used (aOR 1.40, 95% 1.32–1.49) opioids were associated with an increased risk compared to that with non-use. Additionally, compared to non-use, we detected no increase in the risk of severe hyponatremia associated with the persistent use of SNRIs, mirtazapine, and TCAs.

Concurrent use of HIMs increased the risk of severe hyponatremia compared with single-used HIM separately as follows thiazide diuretics and desmopressin (aOR 5.63, 95% CI 4.39–7.22), desmopressin and SIADH-causing medications (aOR 3.54, 95% CI 2.99–4.20), thiazide diuretics and SIADH-causing medications (aOR 2.08, 95% CI 1.95–2.21), and combinations among SIADH-causing medications (aOR 1.52, 95% CI 1.43–1.62). With respect to the combination with individual HIMs, SIADH-causing medications, desmopressin-opioids increased the risk by 3.9-fold, followed by desmopressin-antipsychotics (3.9-fold), desmopressin-SSRIs (3.8-fold), desmopressin-PPIs (3.6-fold), desmopressin-SNRIs (3.2-fold), antipsychotics-opioids (2.8-fold), and antipsychotics-PPIs (2.7-fold), and desmopressin-TCAs (2.7-fold). These findings thus indicate that the concurrent use

of medications that induce hyponatremia via different mechanisms has a more pronounced synergistic effect than the concurrent use of HIMs with similar action modes.

This was the first population-based study that comprehensively evaluated the differential risk of severe hyponatremia according to HIM usage. The differential risk identified in this study might provide valuable evidence from the perspective medication reviews undertaken to identify patients with a higher risk of developing hyponatremia when starting or adding a new medication. Furthermore, the findings from this study might contribute to raising awareness regarding medication-related hyponatremia in older adults.

In conclusion, we showed that newly started HIMs were associated with an increased risk of severe hyponatremia in older adults compared to persistently used, and concurrent use of HIMs was associated with a higher risk of severe hyponatremia than single HIM usage.

Keywords: older adults, hyponatremia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, hyponatremia-inducing medications, desmopressin, thiazide diuretics

Student Number: 2020-36093