

NECA-C-12-007 대외협력연구

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

2012. 7. 15

연구경과

연구시작일

2012년 5월 15일

연구 종료일

2012년 7월 15일

I차 보고서 제출 및 연구수행검토위원회 검토일

2012년 6월 4일

국민건강보험공단에 보고서 송부일

2012년 6월 8일

보고서 최종 수정일

2012년 7월 15일

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

장보형

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 책임연구원

참여연구원

이향열

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 책임연구원

정예지

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사

안지혜

한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사

목차

요약문	i
1. 서론	1
1.1. 연구배경	2
1.1.1. ADHD 정의와 분류	2
1.1.2. ADHD의 약물 치료	6
1.2. 연구의 필요성	7
1.3. 연구 목적	8
2. 선행연구 및 현황	10
2.1. 선행 성인 ADHD 치료 약제의 효과 연구	11
2.2. 국내 ADHD 치료 건강보험 급여기준	13
2.2.1. Methylphenidate의 국내 건강보험 급여기준	13
2.2.2. Atomoxetine의 국내 건강보험 급여기준	15
3. 연구방법	16
3.1. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰	17
3.1.1. 연구질문 설정	18
3.1.2. 문헌 검색 및 선정	18
3.1.3. 문헌의 적절성 평가	19
3.2. 새로운 체계적 문헌고찰	20
3.2.1. 연구질문 설정	20
3.2.2. 문헌 검색 및 선정	21
3.2.3. 비돌림 위험도 평가	22
3.2.4. 선정된 문헌의 결과 특성	23
4. 연구결과	24
4.1. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰	25
4.2. 새로운 체계적 문헌고찰	28
5. 고찰 및 결론	43
5.1. 고찰	44
5.1.1. 연구결과 요약	44

5.1.2. 연구의 한계	45
5.1.3. 후속 연구의 제안	45
5.2. 결론	46
6. 참고문헌	47
7. 부록	50

표 차례

표 H. DSM-IV의 소아 또는 성인 ADHD 진단기준	4
표 4-1. 선정된 체계적 문헌고찰의 질 평가	26
표 4-2. 최종 선정된 문헌의 특성 (Atomoxetine)	31
표 4-3. 최종 선정된 문헌의 특성 (Methylphenidate)	32
표 4-4. 포함된 Atomoxetine 연구들의 결과지표와 결론	38
표 4-5. 포함된 Methylphenidate 연구들의 결과지표와 결론	39

그림 차례

그림 i. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도. (AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock, 2008.	i
그림 H. 성인 ADHD 증상 checklist - ASRS-v1.1	3
그림 3-1. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도. (AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock, 2008.	17
그림 4-1. 체계적 문헌고찰의 선정 흐름도	25
그림 4-2. 새로운 체계적 문헌고찰의 문헌 선정 흐름도	28
그림 4-3. Atomoxetine 연구의 비돌림 위험도 그래프	34
그림 4-4. Atomoxetine 연구의 비돌림 위험도 요약표	35
그림 4-5. Methylphenidate 연구의 비돌림 위험도 그래프	36
그림 4-6. Methylphenidate 연구의 비돌림 위험도 요약표	37

요약문

연구목적

신속한 문헌고찰(Rapid review)을 통해 성인 주의력결핍과잉행동장애(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)에서 Atomoxetine과 Methylphenidate의 유효성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

연구방법

기본적으로 AHRQ(2009)에서 제시한 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 방법(Using Existing Systematic Reviews)을 따라서 연구를 진행하였다.

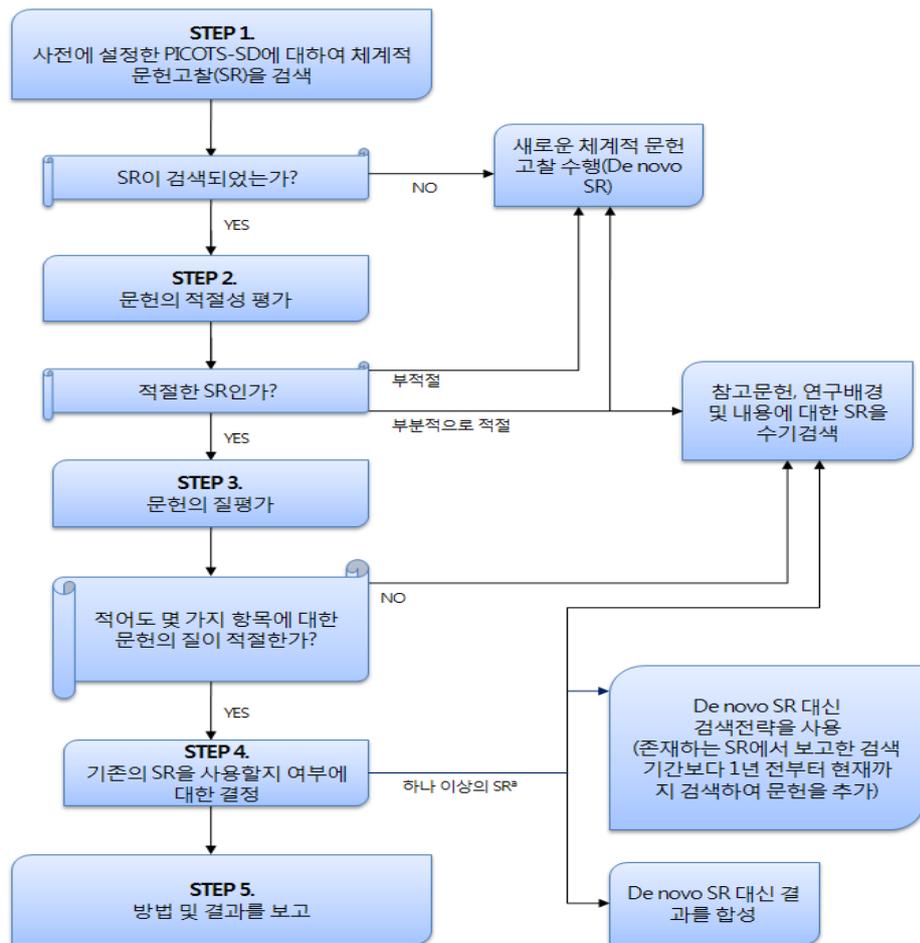


그림 i. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의로기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도. (AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock, 2008.

그림 i 의 틀에 따라 본 연구 질문에 적합한 연구주제에 해당하는 기존의 체계적 문헌고찰이 검색된다면 해당 연구의 결론을 따를 것이고, 그렇지 않다면 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하기로 하였다. 기존의 체계적 문헌고찰의 선정은 출판 시기 등에 따른 문헌의 적절성과 함께 질 평가를 통한 문헌의 질을 고려하여 선정하고자 하였다. 새로운 체계적 문헌고찰의 경우 최종적으로 선정된 문헌의 결과 및 결론의 방향을 고려하여 본 연구의 최종적인 결론을 이끌어내고자 하였다. 문헌 검색은 Ovid-Medline, Ovid-Embase, KoreaMed에서 진행하였고, 미리 정해진 선정/제외기준에 따라 독립된 2인이 1차와 2차에 걸쳐 선택/배제과정을 진행하여 문헌을 선정하였다.

연구결과

기존의 체계적 문헌고찰을 이용하고자 하여 검색 후 선정/제외 결과 기존의 체계적 문헌고찰은 최종적으로 21개 문헌이 선정되었다. 이렇게 선정된 체계적 문헌고찰에 대해 문헌의 적절성과 질을 평가하였는데 20개 문헌은 질 평가에서 높은 점수를 받지 못하였고 1개 문헌은 문헌의 질은 높으나 1999년에 출판된 연구로 시의성 측면에서 적절하지 못하다고 판단하였다. 따라서 기존의 체계적 문헌고찰을 이용하지 않고 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

새로운 체계적 문헌고찰을 위해 무작위배정비교임상시험을 검색하여 선정한 결과 최종적으로 39개 문헌이 선정되었다. 이중 Atomoxetine과 Methylphenidate 2가지를 전부 다룬 문헌이 1편, Atomoxetine의 연구는 13편, Methylphenidate는 26편이었다. Atomoxetine에 대한 13편의 문헌 중 1개 문헌이 중복된 연구여서 총 12개의 연구에 대해 비돌림 위험도를 평가하였는데 1개 연구에서 비돌림 위험도 '낮음'으로 평가되었고 나머지 연구는 '불확실함'으로 평가되었다. '낮음'으로 평가된 연구에서는 atomoxetine이 임상적으로 효과가 있다는 결론을 내렸고, 나머지 연구 중에서도 비교적 비돌림 위험도가 낮은 연구에서 효과가 있다는 결론을 내렸다. Methylphenidate에 대한 27개 문헌 중 3개 연구가 중복연구로 총 24개 연구에 대해 비돌림 위험도를 평가하였는데 2개 연구에서 비돌림 위험도 '낮음'으로 평가하였고 이 두 연구에서 methylphenidate가 임상적으로 효과가 있다는 결론을 내렸다. 나머지 연구들 중에서 비교적 비돌림 위험도가 낮은 6개 연구를 살펴보았을 때 2개 연구에서 효과가 없다는 결론을 내렸으나 1개 연구는 methylphenidate가 성인 ADHD의 조정 능력 결핍(executive function deficits)에 대한 효과와 별다른 관련이 없다는 결론으로 성인

ADHD의 증상의 개선과는 다른 성격의 연구이고, 다른 1개 연구는 연구의 결론에서 보수적인 용량과 짧은 치료기간으로 인해 효과가 없다는 결론이 나온 것 같다고 하면서 향후 이를 보완한 연구를 제안하였다.

Atomoxetine의 대부분의 연구에서 성인 ADHD의 증상을 완화시키는데 효과가 있다고 결론을 내렸으나 대부분의 연구가 atomoxetine을 개발한 회사에서 연구비를 지원한 것이므로 이를 고려하여 결론을 받아들이는데 있어서 주의가 필요할 것이다.

대부분의 연구에서 부작용은 오심, 두통, 식욕 부진 등 심각하지 않은 증상을 보이는 경우가 있으며 복용 중단 시 이러한 증상이 사라진다고 하였다.

결론

본 연구에서는 메타분석을 수행하지 않았고 근거의 강도를 평가하지 않아 하나의 명확한 결론을 이끌어낼 수는 없었다. 다만 atomoxetine과 methylphenidate 두 약제 모두 포함된 대부분 연구에서 성인 ADHD의 증상을 완화시키는 효과가 있다는 결론을 내리고 있고 심각한 이상반응(adverse event)을 보이고 있지 않아 성인 ADHD에 두 약제의 사용은 적절할 것으로 사료된다. 하지만 atomoxetine의 경우 출판된 대부분의 연구가 이 약제를 개발한 회사의 연구비 지원으로 수행된 연구라는 점을 고려해야 할 것이다.

1. 서론

1.1. 연구배경

1.1.1. ADHD 정의와 분류

성인 주의력결핍과잉행동장애(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)는 지속적인 주의 집중과 충동 조절에 어려움을 가지는 정신질환이다. ADHD의 발병에는 유전적 요인이 중요하다는 연구가 있으며 이 질환은 어린 시절에 주로 발병하며 어린이의 경우 ADHD의 유병률이 3-7% 정도이다. 어린이가 성장함에 따라 증상이 덜 심각해지기도 하나 이 질환은 종종 성인기까지 지속되어 원하지 않는 결과를 야기하기도 한다(Michelson 등, 2003).

미국의 국립정신보건원(National institute of Mental Health)에 따르면 성인의 약 4.4%가 ADHD를 경험한다고 한다. 소아청소년기에 ADHD를 경험하였던 환자의 10-66%가 성인이 되어서도 이 증상이 지속된다는 연구결과가 있다. ADHD의 행동패턴은 주로 3-5세에 나타나며 성인 ADHD는 종종 어린 시절 행동 상태에 대한 후향적 평가를 통해 진단한다(Hermens 등, 2004). 성인 ADHD의 증상은 소아 ADHD의 증상과 비슷하게 차분하지 못함(restlessness), 주의산만, 충동성 등이 있으며 ADHD가 있는 성인의 80% 이상이 불안, 우울, 반사회적 인격장애, 신경발달 질환(neurodevelopment disorder), 약물 등의 남용, 기분장애 및 수면장애를 동반한다. 증상의 발현은 개인에 따라 성인이 되어 변하기도 하는데, 예를 들어 어떤 사람이 소아기에 아무런 목적 없이 차분하지 못했던 상태(aimless restlessness)를 경험했다면 성인이 되어서는 목적이 있는 차분하지 못한 상태(purposeful restlessness)가 될 수도 있다(Adler, 2004).

ADHD를 가진 개인의 기능(function)은 환경이나 상황적 요인이 중요하게 작용한다. 동일한 ADHD 점수를 가진 환자라고 하더라도 그들의 생활 및 직업적 환경에 따라 장애(impairment)의 수준이 달라질 수 있다. 이런 이유 때문에 진단과 치료는 반드시 개인적 상황을 기반으로 결정하여야 한다. 성인 ADHD를 위한 스크리닝 방법으로는 자가 기입형 도구인 ASRS-v1.1 등이 있다. (그림 1-1).

ADHD의 진단은 주로 DSM-IV에 의거한다. DSM-IV에 따르면 성인에서 ADHD를 진단하는 세 가지 중요한 요소가 있는데, 이는 소아청소년기의 ADHD 증상 시작, 중요한 증상의 현존, 이러한 증상들에 의한 장애이다(Adler, 2004). DSM-IV의 ADHD 진단 기준은 <표 1-1>과 같다.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) Symptom Checklist

Patient Name	Today's Date				
Please answer the questions below, rating yourself on each of the criteria shown using the scale on the right side of the page. As you answer each question, place an X in the box that best describes how you have felt and conducted yourself over the past 6 months. Please give this completed checklist to your healthcare professional to discuss during today's appointment.					
	Never	Rarely	Sometimes	Often	Very Often
1. How often do you have trouble wrapping up the final details of a project, once the challenging parts have been done?					
2. How often do you have difficulty getting things in order when you have to do a task that requires organization?					
3. How often do you have problems remembering appointments or obligations?					
4. When you have a task that requires a lot of thought, how often do you avoid or delay getting started?					
5. How often do you fidget or squirm with your hands or feet when you have to sit down for a long time?					
6. How often do you feel overly active and compelled to do things, like you were driven by a motor?					
Part A					
7. How often do you make careless mistakes when you have to work on a boring or difficult project?					
8. How often do you have difficulty keeping your attention when you are doing boring or repetitive work?					
9. How often do you have difficulty concentrating on what people say to you, even when they are speaking to you directly?					
10. How often do you misplace or have difficulty finding things at home or at work?					
11. How often are you distracted by activity or noise around you?					
12. How often do you leave your seat in meetings or other situations in which you are expected to remain seated?					
13. How often do you feel restless or fidgety?					
14. How often do you have difficulty unwinding and relaxing when you have time to yourself?					
15. How often do you find yourself talking too much when you are in social situations?					
16. When you're in a conversation, how often do you find yourself finishing the sentences of the people you are talking to, before they can finish them themselves?					
17. How often do you have difficulty waiting your turn in situations when turn taking is required?					
18. How often do you interrupt others when they are busy?					
Part B					

그림 1-1. 성인 ADHD 증상 checklist - ASRS-v1.1

ADHD는 다음의 1 또는 2 중 한 가지일 때 가능하다.

1. 부주의(inattention)에 관한 다음 증상 가운데 6가지 이상이 적어도 6개월 동안 비순응적이고 발달 수준에 맞지 않는 정도로 지속:
 - 흔히(often) 세부적인 면에 대해 면밀한 주의를 기울이지 못하거나, 학업, 일, 또는 다른 활동에서 부주의한 실수를 한다.
 - 흔히 일이나 놀이(play)를 할 때 지속적인 주의 집중이 어렵다.
 - 흔히 다른 사람이 직접적으로 말 할 때 듣지 않는 것처럼 보인다.
 - 흔히 지시를 따르지 못하고, 학업, 집안일, 작업장에서의 의무를 수행하지 못한다(반항적 행동이나 지시를 이해하지 못해서가 아님).
 - 흔히 일과 활동의 체계화를 어려워한다.
 - 흔히 지속적인 정신적 노력을 요구하는 일(학업 또는 과제 등)에 참여하기를 피하거나 싫어하거나 저항한다.
 - 흔히 활동하거나 숙제하는 데 필요한 물건들(예: 장난감, 학습 과제, 연필, 책 또는 도구)을 잃어버린다.
 - 흔히 외부의 자극에 의해 쉽게 산만해진다.
 - 흔히 일상적인 활동을 잊어버린다.

2. 과잉행동-충동(hyperactivity-impulsivity)에 관한 다음 증상 가운데 6가지 이상이 적어도 6개월 동안 비순응적이고 발달 수준에 맞지 않는 정도로 지속:

과잉행동 증상

 - 흔히 손발을 가만히 두지 못하거나 의자에 앉아서도 몸을 꼼지락거린다.
 - 흔히 앉아 있도록 요구되는 교실이나 다른 상황에서 자리를 떠난다.
 - 흔히 부적절한 상황에서 지나치게 뛰어다니거나 기어오른다. (청소년 또는 성인 경우에는 주관적인 좌불안석으로 제한될 수 있다)
 - 흔히 조용히 여가 활동에 참여하거나 놀지 못한다.
 - 흔히 "끊임없이 활동하거나" 마치 "자동차(무엇인가)에 쫓기는 것"처럼 행동한다.
 - 흔히 지나치게 수다스럽게 말을 한다.

충동성 증상

 - 흔히 질문이 채 끝나기 전에 성급하게 대답한다.
 - 흔히 차례를 기다리지 못한다.
 - 흔히 다른 사람의 활동을 방해하고 간섭한다(예: 대화나 게임에 참견한다).

추가적 기준

 - 장애를 일으키는 과잉행동-충동 또는 부주의 증상이 7세 이전에 있었다.
 - 증상으로 인한 장애가 둘 이상의 상황(setting)에서 존재한다(예: 학교/근무지와 가정)

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

- 사회적, 학업적, 직업적 기능에 임상적으로 심각한 장애가 초래된다.
※ 2012년에 DSM-V가 출판될 경우 다음의 사항들이 변할 것임:
▶ 어린이 ADHD의 세가지 subtype을 더 이상 분리된 상태(separate condition)로 정의하지 않음
▶ 시작 연령이 12세로 높아질 것
▶ 진단을 위한 증상 역치가 현재 6개에서 4개의 증상으로 낮아짐

*표 출처: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Adults Diagnosis and Treatment Guideline. GroupHealth

표 1-1. DSM-IV의 소아 또는 성인 ADHD 진단기준

DSM-IV 외에 the International Classification of Mental and Behavioural Disorders 10th revision (ICD-10)의 기준이 있다. ICD-10에서는 더 좁은 진단 카테고리를 사용하기 때문에 더욱 심각한 증상과 장애를 가진 환자를 ADHD 환자로 구분한다. DSM-IV는 ICD-10과 비교시, 더 넓고 더 포괄적인 정의를 가진다.

소아청소년에서의 Moderate ADHD는 과잉행동과 충동성 및 부주의가 함께 또는 세 가지 모두 동시에 발생하며, 적어도 다양한 환경 및 다양한 영역에서의 발생하는 장애가 중등도(moderate)일 때를 나타낸다. 질병의 중증도를 결정할 때는 반드시 장애의 중증도, 침투성(pervasiveness), 개인적 요소 및 사회적 맥락을 고려하여 임상적으로 판단해야 한다. 장애의 수준은 Children's global assessment scale (C-GAS) 점수가 60점 이하인 경우와 같이 미리 결정된 수준을 사용하여 평가할 수도 있다. 청소년 말기 및 성인기로 성장하면서 장애는 교육적·직업적 낮은 성취도, 위험한 운전습관, 쇼핑이나 집안일 정리 등과 같은 일상 활동 수행에서의 어려움, 친구를 만들고 관계를 지속하는 것의 어려움 등과 같이 그 범위가 확장된다.

Severe ADHD는 거의 과잉행동장애(hyperkinetic disorder)에 대한 ICD-10 진단에 해당한다. 이는 다양한 환경에서 과잉행동, 충동성 및 부주의가 모두 나타나며, 장애가 심각할 때(severe), 즉, 장애가 다양한 환경에서 다양한 영역에 영향을 미칠 때로 정의한다(NICE, 2008)

ADHD의 치료목표는 남아있는 문제(remaining difficulties)를 다루는 환자의 능력을 최대화 하면서 동시에 ADHD 증상이 환자의 기능에 미치는 영향을 최소화하는 것이다. 만약 환자가 다른 동반장애(comorbid conditions)가 있다면 더 중요한 증상을 먼저 치료해야 한다. 예를 들어, ADHD와 우울을 동반하면서 ADHD가 환자의 기능에

가장 큰 영향을 미친다면 ADHD를 먼저 치료한다. 가장 심각한 증상이 치료되고 나면 다른 동반 질환에 대한 치료를 지속하는 것이 중요하며, ADHD에 대한 환자교육은 약물치료에 대한 결정을 하거나 행동 또는 생활습관 변화의 중요성을 안내하기 때문에 환자를 돕기 위해 필수적이다. 약물치료는 종합적인 치료 프로그램에서 하나의 구성요소로 고려되어야 한다. 비약물적 치료접근으로는 ADHD에 대한 환자 교육, 인지행동치료가 있다. 중증도 및 중증 수준의 장애를 동반하는 성인 ADHD 환자의 1차 치료는 약물치료이다 (NICE, 2008).

1.1.2. ADHD의 약물 치료

ADHD를 효과적으로 치료하기 위해서는 행동변화와 생활스타일의 개선, 상담 그리고 적절한 약물치료가 필요하다(Jensen 등, 2005). 약물치료는 약 80%의 환자에서 그 효과가 입증되었다(CADDRA, 2011). ADHD의 치료에 있어서 약물치료는 매우 중요하며, 많은 종류의 약물들이 ADHD의 증상을 조절하는데 쓰인다. 약물치료에 이용되는 약물로는 중추신경 자극제(central nervous system stimulants), 비자극성치료제가 있다. 중추신경 자극제는 treatment of choice로써(Wogal, 2009) 집중력을 강화시키며 주의 산만하지 않도록 작용하여 증상 개선에 효과적인 약제를 말하는데 ADHD에서 그 효과와 안정성이 입증된 예로 methylphenidate 가 있다. 비자극성치료제는 중추신경 자극제가 작용하지 않거나 이를 사용할 경우 심각한 부작용을 초래하는 경우에 사용되는 약물치료로써 그 예로는 atomoxetine이 있을 수 있다.

1.1.2.1. Methylphenidate

Methylphenidate는 ADHD와 기면증의 치료제로써 승인된 향정신성의약품으로 뇌의 monoamine 수송체에 작용하여 dopamine과 norepinephrine의 재흡수를 억제함으로써 중추신경계의 활동을 증가시키는 각성제의 하나이다(Fone & Nutt, 2005). 이것은 각성 효과를 증진시키거나 피로를 방지하고 주의력을 향상시키는 효과가 있다 (Steele 등, 2006). 그리고 이 약제의 경우 중증의 불안, 긴장, 흥분 환자, 뚜렛 증후군으로 진단받았거나 가족력이 있는 환자 및 운동성 틱장애 환자에 금기이며 6-18세 이하로서 ADHD 상병이 확진된 경우만 급여대상으로 정의되어 있다. 현재 우리나라에서 복지부코드 115 (흥분제,각성제)를 부여받고 있으며 향정신성의약품으로의 관리를 받는다.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

현재 국내에 시판되고 있는 methylphenidate를 주성분으로 하고 있는 약제는 다음과 같으며, 각 약품의 약가는 다음과 같이 고시되어있다.

- 메디키넛리타드캡슐 40mg; 813원/1캡슐 (용량단위 5,10,20,30,40mg)
- 메타데이트CD서방캡슐 30mg; 1,172원/1캡슐 (용량단위 10,20,30mg)
- 콘서타OROS서방정 27mg; 1,614원/1정 (용량단위 18,27mg)
- 페니드정 10mg; 188원/1정 (용량단위 5,10mg)
- 페로스핀정 10mg; 146원/1정

1.1.2.2. Atomoxetine

Atomoxetine은 종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인의 ADHD의 치료제로 체내에서 selective norepinephrine reuptake inhibitor의 기전으로 작용한다. 중추신경 자극제보다 남용의 위험성이 더 적다고 알려져 있고 운동성 틱(motor tic)이나 뚜렛증후군(Tourette's syndrome) 혹은 DSM-IV 진단 기준에 의한 중증의 불안장애를 동반하여 Methylphenidate HCl 서방형 경구제를 사용할 수 없는 경우에 사용할 수 있다고 한다. 현재 우리나라에서 복지부코드 119 (기타의 중추신경용약)를 부여 받고 있다.

현재 국내에 시판되고 있는 atomoxetine을 주성분으로 하고 있는 약제는 다음과 같으며, 각 약품의 약가는 다음과 같이 고시되어있다.

- 스트라테라캡슐 80mg; 2,650원/1캡슐(용량단위 10,18,25,40,60,80mg)

1.2. 연구의 필요성

국내에서 현재 소아 ADHD 환자에게만 건강보험 급여 대상인 Atomoxetine 과 Methylphenidate에 대해 성인 ADHD 환자에게도 확대 적용에 대한 논의가 있는 바, 성인 ADHD에서 두 약제가 효과가 있는지에 대해 근거를 살펴볼 필요가 있다.

1.3. 연구 목적

신속한 문헌고찰(Rapid review)을 통해 성인 주의력결핍과잉행동장애(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)에서 Atomoxetine과 Methylphenidate의 유효성 및 안전성을 평가하고자 한다.

2. 선행연구 및 현황

2.1. 선행 성인 ADHD 치료 약제의 효과 연구

영국에서 나온 ADHD Guideline(2009)에 따르면, 약물치료는 중증 (moderate or severe) 장애를 가진 성인 ADHD 환자들에게 1차 치료이지만, 성인 ADHD환자의 약물치료에 대한 비용효과를 평가하는 선행연구는 없었으며, methylphenidate, atomoxetine, dexamfetamine, bupropion의 약제에 대한 임상적 증거만 찾을 수 있었다. 앞에서 언급한 4가지 약제 중 2가지 약제 (dexamfetamine과 bupropion)는 성인 ADHD의 치료에 아직 허가되지 않았기 때문에, methylphenidate나 atomoxetine 투여군과 대조군(no treatment)과의 효과 비교만이 현실적으로 가능한 연구의 범위이다. 그러나 임상적 자료들의 희귀성과 이질성 때문에 methylphenidate와 atomoxetine 약제의 효과를 비교할 수 있는 결정 분석 모델이 아직까지 개발되지 못했으며, 이는 앞으로 연구를 통해 밝혀야 할 필수적인 부분이다.

비용적 측면으로 봤을 때, 일반약제인 IR methylphenidate를 매일 60mg을 투약할 경우 매달 £30 혹은 매년 £360이 들고, MR methylphenidate를 매일 72mg을 투약할 경우 매달 £81 또는 매년 £972이 든다. 반면, Atomoxetine 80mg은 매달 £129 또는 매년 £1548이 들기 때문에, Atomoxetine은 methylphenidate보다 약물을 투약하는데 드는 비용이 더 크다.

2009년까지 성인을 대상으로 한 연구 중, methylphenidate와 placebo의 임상적 효과성을 조사한 연구는 2개 (Spencer, 2005; Kooij, 2004)였고, atomoxetine과 placebo의 임상적 효과성을 조사한 연구는 3개(Michelson, 2003a; Michelson, 2003b; Wernicke, 2004b)였다. 하지만, methylphenidate의 효과를 분석하는 연구들과 atomoxetine의 효과를 분석하는 연구들은 각기 다른 결과변수와 시점(time points)을 사용하여 왔기 때문에, 이들 연구들을 활용하여 경제성 분석을 하는 것은 비풀림의 위험을 내포하고 있으며, 여러 가지 가정들을 필요로 하기 때문에 매우 높은 불확실성을 포함하고 결론을 내려야 하는 문제가 있다.

모든 가능한 임상적 근거들을 바탕으로 해석했을 때, methylphenidate가 atomoxetine보다 성인 ADHD환자들에게 훨씬 유효할 가능성이 높다고 밝히고 있다. 결과적으로 methylphenidate가 atomoxetine보다 1차 치료 약제로서 우세한 선택일 것이다. 그러나 methylphenidate은 안전성과 부작용 측면에 있어서 흔히 식욕저하, 수면 부족, 두통, 위통, 졸림, 안절부절 못함, 눈물 글썽임, 약간의 혈압과 맥박 증가 등이 발견되었고

(Wolraich et al., 2007), 신경정신적 증상들과 민감성 반등 등의 드물지만 더 심각한 부작용이 나타나게 되면 약물사용의 중단을 고려하고, 2차 약제 치료를 시작해야 한다. 따라서 methylphenidate를 사용하게 될 때는 이러한 약물치료를 중단해야만 하는 부작용들을 신중하게 살펴야 하고, 투약 지속률이나 투약 이행(compliance)에 영향을 주는 약물 등을 고려해야 한다. 이러한 요인들이 methylphenidate와 atomoxetine의 상대적 비용효과성에 영향을 줄 것이다.

2.2. 국내 ADHD 치료 건강보험 급여기준

2.2.1. Methylphenidate의 국내 건강보험 급여기준

2.2.1.1. 공통적 급여기준

Methylphenidate에 적용되는 공통적인 급여 기준은 다음과 같다.

주의력결핍과잉행동장애(ADHD)치료에 투여한 경우에는 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 등 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상 : 6-18세 이하로서 ADHD상병이 확진된 경우

나. 진단 : 환자병력에 기초하여 DSM-IV 또는 ICD-10 가이드라인에 따라 실시해야 함.

※ 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM-IV)는 다음 증상 중 최소 6가지가 최소 6개월 동안 지속되어야 함

- 과잉행동성 충동형은 안절부절못함/몸부림침, 자리에 앉아있지 못함, 부적절하게 뒹/기어오름, 조용한 활동을 하는데 어려움이 있음, 끊임없이 활동함, 말이 과도하게 많음, 대답이 둔함, 순서를 기다리지 못함, 방해함.
- 부주의성 증상형은 상세한 사안에 대한 주의력 결핍/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 남의 말을 주의해서 듣지 않음, 작업을 따라 하기 어려움, 조직화 능력 결핍, 지속적인 정신적 노력을 필요로 하는 작업을 피함, 물건을 분실함, 쉽게 마음이 산란해짐, 건망증
- 혼합성 형태의 경우에는 부주의성 형태와 과잉행동성 충동의 기준이 만족되어야 함.

다. 기간 : 6개월마다 치료효과를 평가하여 계속 투여여부를 결정해야 함

2.2.1.2. 콘서트AOROS서방정(염산메틸페니데이트)

- 효능효과 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder)의 치료. ADHD에 대한 이 약의 치료효과는 6세 이상 17세 이하의 소아 및 청소년과 18세 이상 65세 이하의 성인 ADHD환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다.
- 급여기준 : 6~18세로서 ADHD상병이 확진된 경우 인정함

2.2.1.3. 메타데이트CD서방캡슐(염산메칠페니데이트)

- 효능효과 : 6세 이상의 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 치료
- 급여기준 : 6~18세로서 ADHD상병이 확진된 경우 인정함

2.2.1.4. 메디키넷리타드캡슐10mg(메틸페니데이트염산염)

- 효능효과 : 6세 이상의 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 치료
- 급여기준 : 위의 언급한 공통적 급여기준을 따름

2.2.1.5. 페니드정10밀리그램(염산메칠페니데이트)

- 효능효과 : 수면발작; 경증우울증, 우울성 신경증; 6세 이상의 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 치료
- 급여기준 : 허가사항 범위내에서 환자의 증상 등에 따라 필요. 적절하게 투여시 요양급여 함을 원칙으로 함; 위의 언급한 공통적 급여기준을 따름

2.2.1.6. 페로스핀정10밀리그램(메틸페니데이트염산염)

- 효능효과 : 수면발작; 경증우울증, 우울성 신경증; 6세 이상의 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 치료
- 급여기준 : 허가사항 범위내에서 환자의 증상 등에 따라 필요. 적절하게 투여시 요양급여 함을 원칙으로 함; 위의 언급한 공통적 급여기준을 따름

2.2.2. Atomoxetine의 국내 건강보험 급여기준

2.2.2.1. 공통적 급여기준

Atomoxetine에 적용되는 공통적 급여기준은 다음과 같다.

- 아 래 -

가. 대상 : 운동성 틱(motor tic)이나 뚜렛증후군(Tourette's syndrome) 혹은 DSM-IV 진단 기준에 의한 중증의 불안장애를 동반하여 Methylphenidate HCl 서방형 경구제(품명 : 콘서타OROS서방정, 메타데이트CD서방캡슐)를 사용할 수 없는 경우

나. 진단 : 환자병력에 기초하여 DSM-IV 또는 ICD-10 가이드라인에 따라 실시해야 함.

※ 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM-IV)는 다음 증상 중 최소 6가지가 최소 6개월 동안 지속되어야 함

- 과잉행동성 충동형은 안절부절못함/몸부림침, 자리에 앉아있지 못함, 부적절하게 뒹/기어오름, 조용한 활동을 하는데 어려움이 있음, 끊임없이 활동함, 말이 과도하게 많음, 대답이 둔함, 순서를 기다리지 못함, 방해함.
- 부주의성 증상형은 상세한 사안에 대한 주의력 결핍/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 남의 말을 주의해서 듣지 않음, 작업을 따라 하기 어려움, 조직화 능력 결핍, 지속적인 정신적 노력을 필요로 하는 작업을 피함, 물건을 분실함, 쉽게 마음이 산란해짐, 건망증
- 혼합성 형태의 경우에는 부주의성 형태와 과잉행동성 충동의 기준이 만족되어야 함.

다. 기간 : 6개월마다 치료효과를 평가하여 계속 투여여부를 결정해야 함.

2.2.2.2. 스트라테라캡슐10밀리그램(아토목세틴염산염)

- 효능효과 : 종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제
- 급여기준 : 위의 언급한 공통적 급여기준을 따르지만 대상이 다르다. 허가 사항 중 6-18세 이하로서 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)가 확진된 경우 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

3. 연구방법

3.1. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰

본 연구에서는 신속 문헌 검토(rapid review)의 과정을 따르는데 먼저 기존 체계적 문헌고찰을 체계적으로 검토하여 본 연구의 핵심질문에 적합한 연구가 있는지 살펴볼 것이다. 이는 미국 AHRQ에서 제시한 '기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가'의 과정을 변형하여 활용한 것이다(그림 3-1).

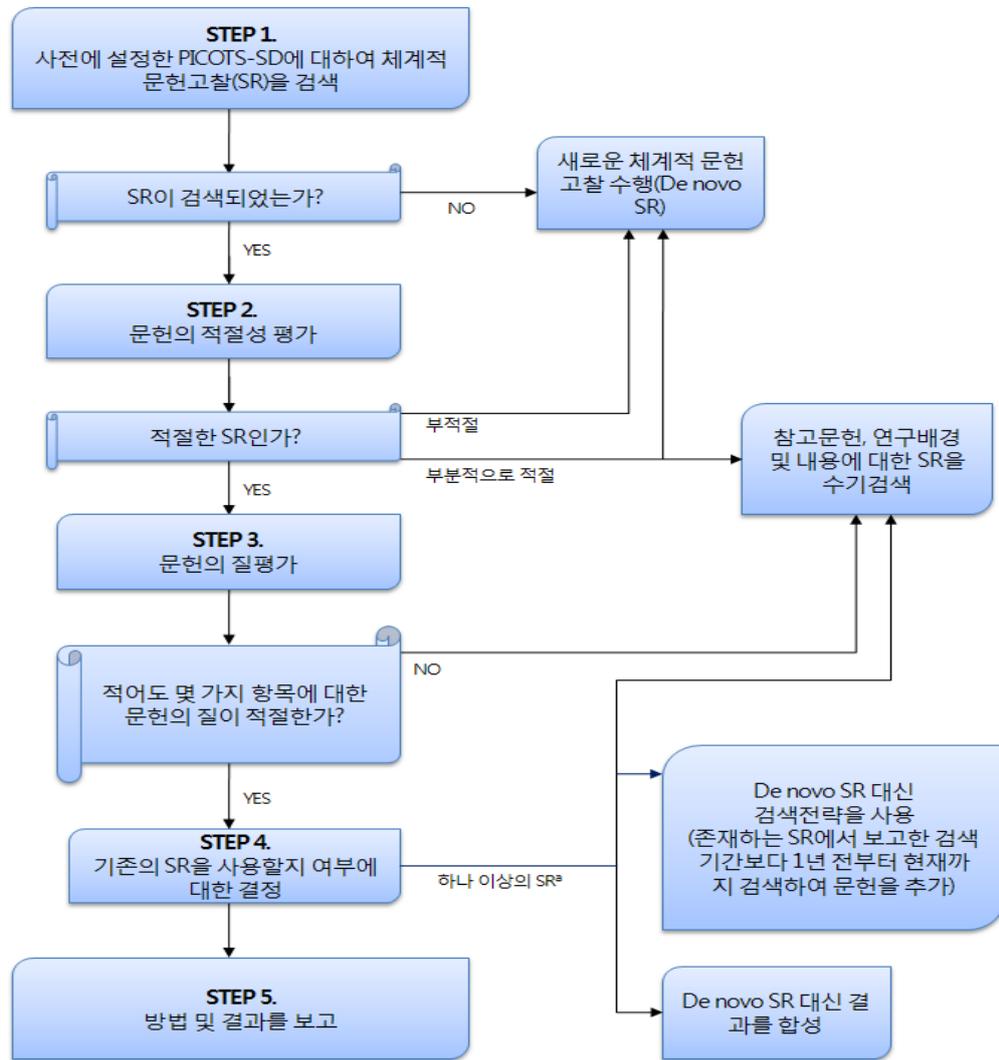


그림 3-1. 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 (Using Existing Systematic Reviews) 흐름도. (AHRQ, 2009) Adapted from Whitlock, 2008.

3.1.1. 연구질문 설정

본 연구의 핵심질문은 “성인 ADHD에 Atomoxetine, Methylphenidate가 효과적이고 안전한가”이다.

3.1.1.1. PICO

- P(population) : 성인 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 환자
- I(intervention) : Atomoxetine, Methylphenidate
- C(comparator) : 위약, 다른 약물
- O(outcomes) : ADHD 증상 수준, 부작용 등
- T(timing of outcome measurement) : 제한 없음
- SD(Study Design) : 체계적 문헌고찰

3.1.1.2. 선정/제외기준

- 선정기준
 - 성인 ADHD : 18세 이상. ADHD의 진단기준은 DSM-IV.
 - 중재로 Atomoxetine 및 Methylphenidate 의 유효성 및 안전성에 대한 연구
 - 체계적 문헌고찰 : 1차 연구를 대상으로 하며, 데이터베이스를 이용한 체계적인 검색을 진행하였고, 선정/제외기준이 있다.
 - 영어 혹은 한글로 된 문헌
- 제외기준
 - 임상지표로서 안전성/유효성에 관한 결과가 없는 현황 등의 연구
 - 유전체 연구
 - 약동/약력학(pharmacodynamics/pharmacokinetics) 연구
 - 실험실, 동물연구 (in vivo, in vitro)
 - 초록, 학회 발표, 학위 논문

3.1.2. 문헌 검색 및 선정

문헌 검색은 본 연구의 핵심질문에 대한 체계적 문헌고찰을 검색하였다. 검색 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-Embase 및 국내 데이터베이스인 KoreaMed를 이용하

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

였다. Ovid-Medline과 Ovid-Embase에서는 영국 SIGN에서 제공하는 체계적 문헌고찰에 대한 search filter를 활용하였고¹⁾, 3.2.1.1.의 P와 I 그리고 'adult'를 적절히 조합하여 검색식을 작성하였다. KoreaMed에서는 검색 전략을 짜기가 용이하지 않아 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder'와 ADHD를 활용하여 검색하였다. 구체적인 검색전략은 <부록 1>에 있다.

세 개의 데이터베이스에서 검색된 문헌은 중복 제거 후 선정/제외기준에 따라 제목과 초록을 보고 1차 선택/배제 작업을 진행하였고, 1차 선택된 문헌은 원문을 구하여 2차 선택/배제 작업을 진행하였다. 문헌의 선정 작업은 네 명의 연구진(JYJ, AJH, LHY, JBH) 중에서 두 명씩 짝을 지어 진행하였고 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 선택하여 짝지어진 연구진과 선택이 일치된 문헌을 선정하였고 불일치할 때는 합의를 통해 선정여부를 결정하였다.

3.1.3. 문헌의 적절성 평가

최종 선정된 체계적 문헌고찰이 본 연구 질문에 적절한지 판단하기 위하여 문헌의 적절성 평가를 진행하였다. AHRQ에서 제시한 내용은 해당 연구주제를 해결할 정도의 최신 연구인지 검토한 후 연구의 질을 평가하라고 하였는데(그림 1), 본 연구에서는 최신성 뿐만 아니라 연구의 질을 같이 평가하여 본 연구에서 활용하기에 적절한지 검토하였다. 선정된 체계적 문헌고찰의 질 평가는 AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews)로 진행하였는데, AMSTAR는 WHO나 AHRQ, COMPUS(Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service)에서 선호하는 질 평가 도구로, 총 11개 질문으로 되어 있어서 예, 아니오, 대답할 수 없음, 적용할 수 없음(not applicable)로 대답을 한다(Shea 등, 2009). 본 연구에서는 '예'라고 대답할 경우 1점, 다른 경우는 0점으로 처리하여 총점이 8점 이상(11점 만점)이 된 연구를 문헌의 질이 높은 연구라고 평가하였다(김수영 등, 2011).

문헌의 질 평가 과정은 네 명의 연구진(JYJ, AJH, LHY, JBH) 중에서 두 명씩 짝을 지어 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 평가하여 짝지어진 연구진과 비교하여 점수를 부여하였고 불일치할 때는 합의를 통해 결정하였다(AMSTAR의 평가항목은 <부록 3>에 있다).

최종적으로 본 연구질문에 적절하면서 문헌의 질이 높고 최신 연구인지를 검토하여 본 연구에 선정하고자 하였다.

1) <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>

3.2. 새로운 체계적 문헌고찰

3.1.의 과정을 통해 기존의 체계적 문헌고찰을 검토하였음에도 불구하고 본 연구에 적절한 문헌을 찾아내지 못한다면 1차 연구를 검색하여 새로운 체계적 문헌고찰을 진행하기로 하였다.

3.2.1. 연구질문 설정

본 연구의 핵심질문은 “성인 ADHD에 Atomoxetine, Methylphenidate가 효과적이고 안전한가”이다. 아래의 PICO와 선정/제외기준은 정신과 전문의의 자문을 통하여 결정하였다.

3.2.1.1. PICO

- P(population) : 성인 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 환자
- I(intervention) : Atomoxetine, Methylphenidate
- C(comparator) : 위약, 다른 약물
- O(outcomes) : ADHD 증상 수준, 부작용 등
- T(timing of outcome measurement) : 제한 없음
- SD(Study Design) : 무작위배정비교임상시험(RCT)

3.2.1.2. 선정/제외기준

- 선정기준
 - 성인 ADHD : 18세 이상. ADHD의 진단기준은 DSM-IV. 원발성 ADHD로 흡연, 약물 중독 등 다른 정신과적 질환을 동반하지 않은 경우
 - 중재로 Atomoxetine 및 Methylphenidate 의 유효성 및 안전성에 대한 연구
 - 무작위배정비교임상시험
 - 영어 혹은 한글로 된 문헌
- 제외기준
 - 투약경로가 oral이 아닌 경우 - patch제 등
 - 임상지표로서 안전성/유효성에 관한 결과가 없는 현황 등의 연구

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

- 유전체 연구
- 약동/약력학(pharmacodynamics/pharmacokinetics) 연구
- 실험실, 동물연구 (in vivo, in vitro)
- 초록, 학회 발표, 학위 논문

3.2.2. 문헌 검색 및 선정

문헌 검색은 본 연구의 핵심질문에 대해 RCT를 검색하였다. 검색 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)과 Ovid-PsycINFO 및 국내 데이터베이스인 KoreaMed를 이용하였다. 문헌 검색은 2차에 걸쳐서 진행되었는데 2012년 5월 25일에는 Ovid-Medline, Ovid-Embase, KoreaMed를, 2012년 6월 12일에는 Ovid-PsycINFO와 CENTRAL을 검색하였다. 이외에도 추가적으로 '3.1. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰'에서 최종 선정되었던 개별 체계적 문헌고찰에서 포함된 1차 문헌들을 검토하였다. Ovid-Medline과 Ovid-Embase에서는 영국 스코틀랜드의 Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)에서 제시한 RCT에 대한 search filter를 활용하였고²⁾, Ovid-PsycINFO의 경우 영국의 Centre for Reviews and Dissemination(CRD)에서 제시한 Eady 등(2008)의 PsycINFO에서의 RCT 검색 전략을 활용하였다(Eady 등, 2008). 이러한 RCT 검색 전략과 더불어 3.2.1.1.의 P와 I 그리고 'adult'를 적절히 조합하여 검색 전략을 작성하였다. KoreaMed에서는 검색 전략을 짜기가 용이하지 않아 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder'와 ADHD를 활용하여 검색하였다. 구체적인 검색전략은 <부록 2>에 있다.

1차 검색 및 2차 검색에서 검색된 연구들에 대해 각각 중복제거 후 선정/제외기준에 따라 제목과 초록을 보고 1차 선택/배제 작업을 진행하였고, 기존의 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌도 1차 선택된 문헌은 원문을 구하여 2차 선택/배제 작업을 진행하였다. 문헌의 선정 작업은 네 명의 연구진(JYJ, AJH, LHY, JBH) 중에서 두 명씩 짝을 지어 진행하였고 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 선택하여 짝지어진 연구진과 선택이 일치된 문헌을 선정하였고 불일치할 때는 합의를 통해 선정여부를 결정하였다.

2) <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>

3.2.3. 비돌림 위험도 평가

선정된 무작위배정임상시험의 문헌의 비돌림 위험도 평가는 Cochrane 비돌림 위험도 (Risk of Bias) 평가도구를 이용하였다. Cochrane 비돌림 위험도는 무작위배정순서생성 (Random sequence generation), 배정은폐(Allocation concealment), 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림(Blinding of participants and personnel), 결과평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcomes), 불충분한 결과자료(Incomplete outcome data), 선택적 보고 (Selective outcome reporting), 기타 비돌림(Other bias) 등과 같은 도메인으로 나누어 평가하도록 하고 있고, 각 항목에 대해 각각 낮음(Low), 높음(High), 불확실함(Unclear)으로 평가할 수 있다. 본 연구에서는 Cochrane Handbook 5.1.0 (Higgins et al., 2011)의 기준을 참고하여 연구자 회의에서 사전에 본 연구에 따른 기준을 정하여 평가하였다. 또한 기타 비돌림으로 교차시험(cross-over trial)에서 이월효과(carryover effect)로 인해 결과에 비돌림 생기는 것을 고려하여 약제의 전환에서 휴약기(washout period)를 고려하였다. 휴약기는 전문가 자문을 통해서 결정하였는데 atomoxetine의 경우는 1주, methylphenidate의 경우는 24시간으로 하여 이 기준과 같거나 이 기준보다 긴 경우는 비돌림 위험 '낮음'으로, 짧은 경우는 '높음'으로, 명확하지 않은 경우는 '불확실함'으로 평가하였다. 병행시험(parallel design)에서는 기타 비돌림을 고려하지 않았다. 한편, '선택적 보고'를 평가하기 위해 선정된 문헌에서 임상시험 등록번호가 기재되어 있는 경우는 해당 레지스트리에서 프로토콜을 확인하였고, 그렇지 않은 경우는 WHO international clinical trials registry platform search portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)과 ClinicalTrials.gov(<http://clinicaltrials.gov/>), ISRCTN(<http://www.controlled-trials.com/>)에서 검색어 'ADHD', 'adult ADHD'로 검색된 임상시험의 프로토콜을 확인하였다.

최종 선정된 연구 중에 두 개 이상의 문헌이 같은 임상시험에서 나온 경우에는 본래 하나의 연구로 간주하여 비돌림 위험도 평가 및 자료 추출 등을 진행하게 된다. 따라서 본 연구에서도 보고된 내용, 임상시험 등록자료 등을 확인하여 같은 연구로 확인된 경우는 하나의 연구로 간주하여 비돌림 위험도를 평가하였다.

본 연구는 신속한 문헌고찰로 짧은 연구기간 내에 메타분석까지 시행할 수가 없었고, 개별 연구에서의 결과를 바탕으로 이를 종합하여 본 연구의 전체 결론을 내리고자 하였다. 개별 연구의 비돌림 위험도를 평가하기 위해 핵심 도메인(Key domain)을 설정할 필요가 있는데 핵심 도메인은 연구 수준의 항목(예. 무작위배정생성, 배정은폐)과 결과 특이적인 항목(예. 눈가림, 불완전 결과보고) 모두에서 각각 설정할 필요가 있다. 본 연구는 정신과적 질환에 대한 연구로 결과평가를 ADHD의 중증도를 반영하는 평가도구³⁾를 이용하여 측정

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

하기 때문에 주관성이 개입될 가능성이 높다고 할 수 있다. 또한 연구 참여자 혹은 연구자의 눈가림이 연구 결과에 비뚤림을 일으키는 중요한 항목이다. 따라서 핵심 도메인으로 결과 특이적인 항목으로 실행 비뚤림을 측정하는 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’과 결과 확인 비뚤림을 측정하는 ‘결과 평가에 대한 비뚤림’을 핵심 도메인으로 선정하였고, 또한 연구 특이적인 항목으로는 ‘배정은폐’를 핵심 도메인으로 선정하였다. 세 가지 핵심 도메인이 모두 ‘낮음’으로 평가되었다면 해당 연구의 비뚤림 위험도는 ‘낮음’이며 핵심 도메인 중 하나 이상이 ‘불확실함’으로 평가되었다면 ‘불확실함’, 하나 이상이 ‘높음’이면 해당 연구의 비뚤림 위험도는 ‘높음’으로 평가하였다. 핵심 도메인에 ‘불확실함’과 ‘높음’이 같이 있다면 둘 중 많은 것으로 하였고 동수라면 다른 도메인의 평가를 고려하여 연구진 회의를 통해 해당 연구의 비뚤림 위험도로 평가하였다(Higgins 등, 2011).

비뚤림 위험도 평가는 네 명의 연구진(JYJ, AJH, LHY, JBH) 중에서 두 명씩 짝을 지어 진행하였고 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 평가하였고 짝지어진 연구진 간에 불일치 한 경우는 합의를 통해 최종 결정하였다.

3.2.4. 선정된 문헌의 결과 특성

최종 선정된 문헌은 미리 만들어진 양식을 이용하여 개별 연구의 특성(characteristics of studies)을 정리하였다. 네 명의 연구진 중 1인이 개별 연구의 특성을 정리하고 다른 1인이 cross-check로 확인하였다.

본 연구는 짧은 연구기간 안에 결론을 내기 위하여 신속 문헌고찰(rapid review)을 진행하였는데 선정된 문헌의 특성뿐만 아니라 제시한 결과와 결론을 인용하여 해당 연구의 결론을 해당 약제에 대해 ‘효과 있음/효과 없음/효과가 혼재됨/기타’ 등으로 분류하였다. 본 연구의 결론은 최종 선정된 연구들의 결과와 3.2.4. 비뚤림 위험도 평가를 고려하여 해당 약제의 전반적인 효과의 방향성을 보고자 하였다.

- 3) 성인 ADHD의 치료 효과를 측정하기 위한 도구로는 Conners Adult ADHD Rating Scale(CAARS), Clinical Global Impression(CGI), ADHD Investigator Symptom Rating Scale(AISRS), Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale(WRAADDs) 등이 있으며 이들은 모두 환자보고(patient-reported outcomes)형태이거나 연구자가 판단하도록 되어 있다. 이는 모두 주관적 결과지표로 본 연구에서는 결과 측정의 눈가림을 결과 지표의 성격에 따라 나누어 비뚤림 위험도 평가를 하지 않고 하나의 도메인으로 평가하였다.

4. 연구결과

4.1. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰

4.1.1. 문헌 검색 결과

문헌 검색 결과 세 개의 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 533건이었다. 중복제거 후 남은 문헌은 522건으로 1차로 제목/초록을 보고 검토 462건을 배제한 후 남은 60개 문헌에 대해 2차 원문 검토를 통해 최종적으로 21개 문헌을 선정하였다(21개 문헌 목록은 <부록 4>, 제외된 문헌 목록은 <부록 5>에 제시되어있다). 21개 문헌을 대상으로 AMSTAR를 통한 문헌의 질 평가를 수행하였다(그림 4-1).

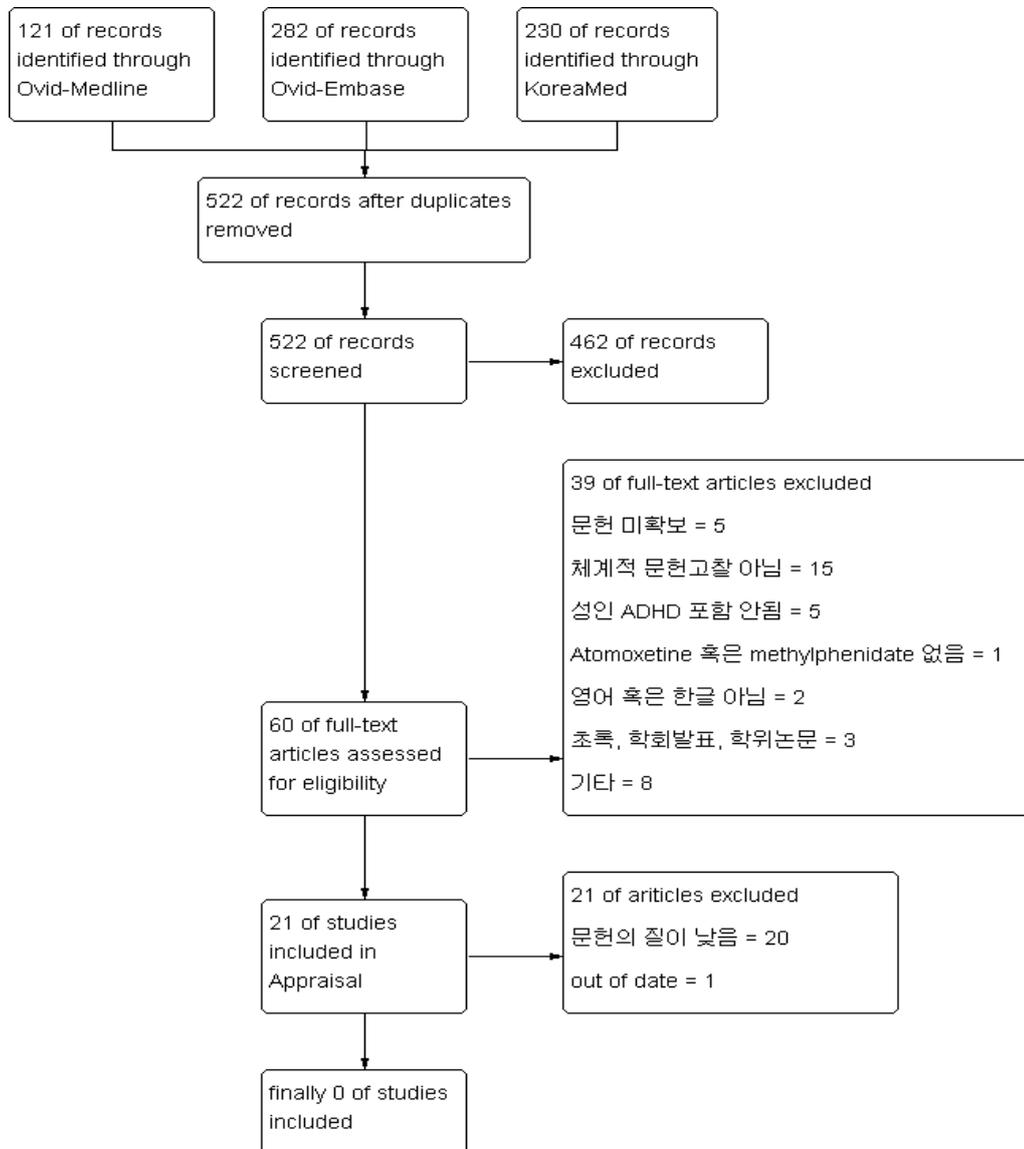


그림 4-1. 체계적 문헌고찰의 선정 흐름도

4.1.2. 선정된 문헌의 적절성 평가

최종 선정된 21개 문헌에 대해 AMSTAR를 통해 문헌의 질 평가를 한 결과는 <표 4-1>와 같다.

표 4-1. 선정된 체계적 문헌고찰의 질 평가

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	총점*
Weisler(2011)	3	3	2	3	2	1	2	3	4	4	2	1
Benkert(2010)	1	3	2	3	2	1	2	3	4	4	2	2
Castells(2011)	3	3	1	3	2	1	1	1	1	1	2	6
Coghill(2010)	1	3	1	3	2	1	2	3	4	4	1	4
Cornforth(2010)	3	3	1	3	2	1	2	3	4	4	2	2
Faraone(2010)	3	3	1	3	2	1	2	3	1	1	2	4
Koesters(2009)	3	1	1	3	1	1	2	3	1	1	1	7
Godfrey(2009)	1	3	1	3	2	1	2	3	4	4	2	3
Peterson(2008)	3	1	1	3	2	1	1	1	1	1	2	7
Wilens(2008)	3	3	2	3	2	1	2	3	4	4	2	1
Eiland(2004)	3	3	2	2	2	2	2	4	4	4	2	0
Faraone(2004)	3	3	1	3	1	1	2	4	2	1	2	3
Maidment(2003)	3	3	2	1	2	1	2	4	4	4	2	2
Wilens(2003)	3	3	3	3	2	1	2	4	4	4	2	1
Jadad(1999)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	1	10
Santosh(2011)	3	3	1	3	2	1	2	4	4	4	2	2
Besag(2010)	3	3	2	3	2	1	2	4	4	4	2	1
Janknegt(2009)	1	3	1	3	2	1	2	4	4	4	1	4
Meszáros(2009)	3	3	2	1	2	1	2	4	2	1	2	3
Tcheremiss(2008)	1	3	1	3	2	2	2	4	1	4	2	3
Levy(1993)	3	3	3	3	2	1	2	4	4	4	2	1

* 해당 문헌에서 1(예)의 개수

1: 예, 2: 아니오, 3: 대답할 수 없음, 4: 적용할 수 없음

A: 사전에 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되어있는가 B: 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가 C: 포괄적인 문헌검색을 하였는가 D: 포함기준에 출판상태가 사용되었는가(출판여부, 출판상태, 언어제한) E: 포함 및 배제된 연구목록이 제시되었는가 F: 포함된 연구의 특성이 제시되었는가 G: 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가 H: 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가 I: 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가 J: 출판비뮌림의 가능성을 평가하였는가 K: 이해상충이 기술되었는가

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

<표 4-1>에서 보는 바와 같이 1개를 제외한 모든 문헌에서 AMSTAR의 총점은 8점 미만이었다. 유일하게 10점을 차지한 Jadad(1999)은 1999년에 발간되어 발표 시점이 너무 오래 되어 이 연구결과를 본 연구의 결론으로 수용하기에는 적절하지 않다고 판단되었다.

따라서 기존 체계적 문헌고찰에서는 본 연구의 핵심질문에 적절한 문헌이 없었다. 이에 본 연구에서는 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

4.2. 새로운 체계적 문헌고찰

4.2.1. 문헌 검색 결과

1차에 세 개 데이터베이스에서 검색된 건수는 총 1419건이었고 중복제거 후 991건이었다. 2차 두 개 데이터베이스에서 검색된 건수는 총 336건이었고 중복제거 후 415건이었다. 여기에 기존의 체계적 문헌고찰에서 추출한 1차 연구 191개를 합하여 다시 중복제거 후 1280건이 남았다. 이 문헌에 대해 1차로 제목/초록을 검토하여 1192건을 배제한 후, 남은 88개 문헌에 대해 2차 원문 검토를 통해 최종적으로 39개 문헌을 선정하였다 (그림 4-2). 이중 세 개 문헌은 각각 같은 연구에서 보고된 연구로 이를 제외하면 36개 연구가 최종 선정되었다. 2차 원문 검토를 통해 선정된 문헌의 목록과 제외된 문헌의 목록은 <부록 6, 7>에 기재되어 있다.

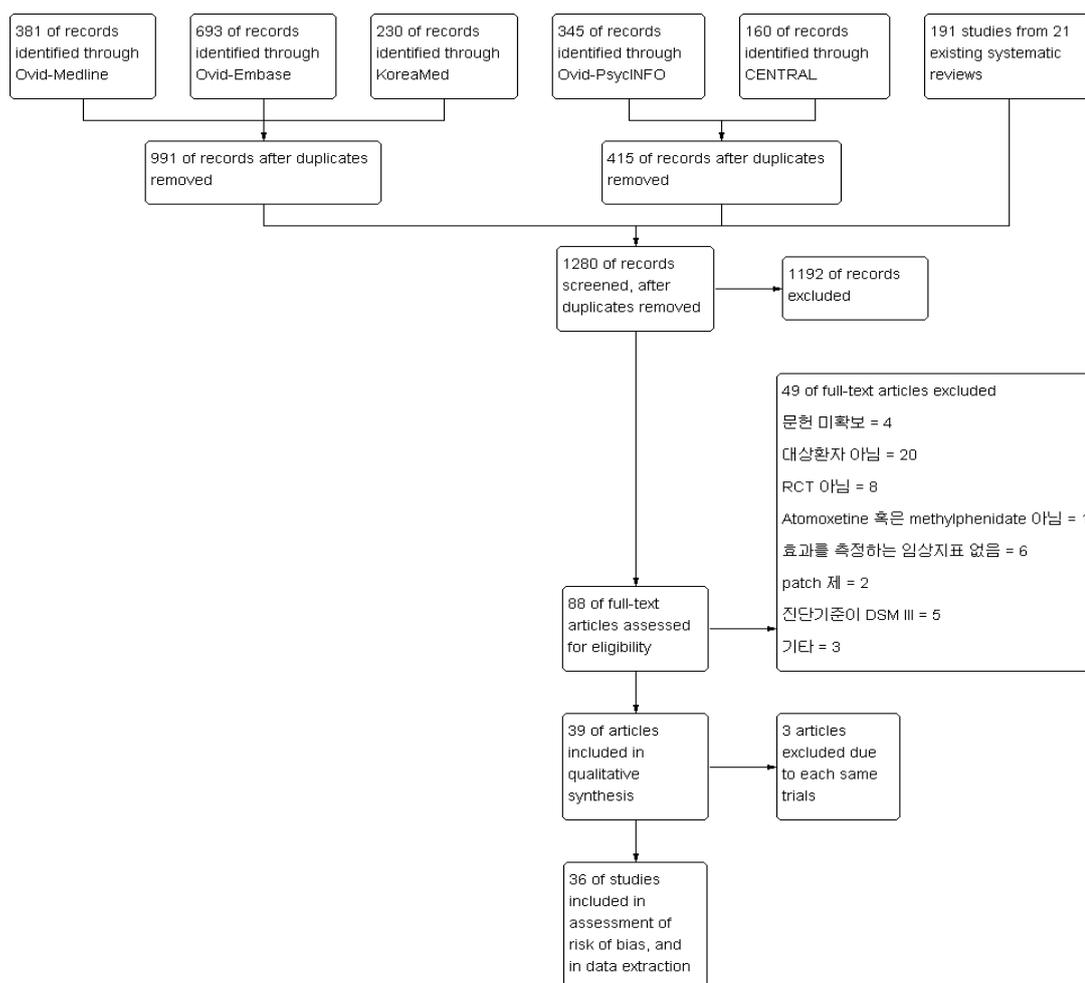


그림 4-2. 새로운 체계적 문헌고찰의 문헌 선정 흐름도

4.2.2. 문헌의 특성

최종 선정된 39편의 문헌 중에서 atomoxetine에 관한 문헌은 13편, methylphenidate는 27편이었다. Weisler(2012)는 atomoxetine과 methylphenidate가 모두 들어가 있는 문헌으로 두 약제에 모두 포함되었다.

약제별로 문헌의 특성을 정리하면 다음과 같다. 개별 문헌의 특성은 <부록 8, 9>에 제시하였다.

4.2.2.1. Atomoxetine

Atomoxetine에 관한 문헌은 모두 13편이었다. 제일 처음 발표된 연구는 Mechelson(2003)의 연구이며 모든 연구가 미국을 비롯한 북 아메리카에서 진행된 것이 특징이다. Kay(2009)만 교차시험(cross-over trial)이고 나머지는 평행시험(parallel trial)이다. 포함된 대상자수는 35명에서 536명으로 다양하였다. 대부분의 연구에서 위약을 대조군으로 삼았으며 Sutherland(2012)는 세 군을 비교한 연구이다. Weisler(2012)의 경우, 여섯 군을 비교하였으며 이 여섯 군은 위약, 용량별 Bavisant 세 군, 서방형 methylphenidate 그리고 atomoxetine이다. 특징적인 것은 모든 연구가 제약회사에서 연구비를 지원한 것(funding)인데 특히 Atomoxetine을 개발한 Eli Lilly에서 연구비를 지원한 경우가 대부분이었다. 이는 연구결과를 해석하는데 주의를 기울여야 할 점으로 사료된다(표 4-2).

Atomoxetine의 이상증후(adverse event)로는 오심, 입마름, 식욕감퇴, 불면, 어지러움, 이상감각, 사정장애, 발기부전, 상복부통증, 피곤, 졸림, 두통 등이 보고되고 있다. 보통 위약군에 비해 많은 수가 나타나기도 하며 이로 인해 임상시험이 중단되는 경우도 있었으나 대부분 복용을 중단하면 증상이 사라지는 심각하지 않은 이상증후였다. 연구별 이상증후는 <부록 8>에서 확인할 수 있다.

선정된 13편의 문헌 중 Wietecha(2012)와 Young(2011)은 같은 임상시험에서 나온 연구⁴⁾로 비둘림 위험도는 하나로 평가하였다. 따라서 atomoxetine에서 선정된 문헌은 13편이나 1편은 중복으로 최종 선정된 연구는 12편이다.

4.2.2.2. Methylphenidate

Methylphenidate에 관한 연구로 최종 선정된 문헌은 모두 27편이다.

4) www.clinicaltrials.gov/NCT00190775

Methylphenidate는 Atomoxetine과는 다르게 유럽 등 북미 외의 국가에서도 많이 진행되었다. 연구 디자인은 11편이 교차시험이며 나머지 연구는 평행시험으로 진행되었다. 대부분은 대조군으로 위약을 두었으나 Dorrege(2002)는 lithium을 대조군으로 한 연구이다. Weisler(2012)의 경우, 여섯 군을 비교하였으며 이 여섯 군은 위약, 용량별 Bavisant 세 군, 서방형 methylphenidate 그리고 Atomoxetine이다. 포함된 문헌의 연구대상자 수는 19명에서 574명으로 다양하였다. 또한 연구비 지원은 제약회사나 공공기관 등 다양한 기관을 통해 이루어졌다(표 4-3)

Methylphenidate의 이상증후로는 점막의 건조함, 두통, 오심, 복부 불편감, 식욕감퇴, 불안감, 입마름, 수면장애, 빈맥, 성욕감퇴 등이 보고되고 있다. 보통 위약군에 비해 많은 수가 나타나기도 하며 이로 인해 임상시험이 중단되는 경우도 있었으나 대부분 복용을 중단하면 증상이 사라지는 심각하지 않은 이상증후였다. 연구별 이상증후는 <부록 9>에서 확인할 수 있다.

Methylphenidate에 포함된 문헌 중에 Buitelaar(2011)는 Medori(2008)의 연구에서 파생된 문헌이고, Biederman(2011)은 Biederman(2010)와 같은 임상시험에서 진행한 연구로 일부 피험자를 대상으로 사후에 추가 분석하여 발표한 문헌이다. Rosler(2009)와 Rosler(2010)⁵⁾ 또한 같은 임상시험에서 발표한 문헌이다. 따라서 각각의 비돌림 위험도는 하나로 평가하였으며, methylphenidate에서 선정된 문헌은 27편이나 3편은 중복으로 최종 선정된 연구는 24편이다.

5) www.clinicaltrials.gov/NCT00619840

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

표 4-2. 최종 선정된 문헌의 특성 (Atomoxetine)

Study, country(region), duration of treatment	Published year	Study design	N (enrolled)	Interventions	Mean dose (range,mg/d)	Mean age (case/control)	% Male (case/control)	funding
Adler(2008), U.S., 6 months (+4months)	2008	parallel	410	Atm, Pc	85.2(40-100)	37.1/36.0	58.5	Lilly
Adler(2009b), U.S., 6 months	2009	parallel	501	Atm, Pc	84.5(25-80)	37.6	49.9	Eli Lilly
Brown(2011), U.S., 6 months	2011	parallel	501	Atm, Pc	83.9(25-100)	37.6	50.7	Eli Lilly
Faraone(2005), North America, 10 weeks	2005	2 parallels	270	1. Atm, Pc 2. Atm, Pc	(60-120)	NR	NR	Eli Lilly
Faraone(2005), U.S., 10 weeks	2005	parallel	536	Atm, Pc	(60-120)	NR	NR	Eli Lilly
Kay(2009), U.S., 6 weeks	2009	2 crossovers	35	1. mixed Atm XR, Pc 2. Atm, Pc	mixed Atm XR (20-50) Atm (40-80)	22.3	88.6	Shire Pharmaceuticals Inc.
Matza(2007), NR, 8 weeks	2007	parallel	328	Atm, Pc	(40-100)	36.9	58.8	Eli Lilly
Michelson(2003), North America, 10 weeks	2003	2 parallels	536	1. Atm, Pc 2. Atm, Pc	(60-120)	1. 40.2/40.3 2. 43.0/41.2	1.63.6 2.66.4	Eli Lilly
Sutherland(2012), U.S., 8 weeks	2012	parallel (3-arm)	241	Atm+buspirone, Atm, Pc	(40-100)	37	59	Pfizer
Weisler(2012), U.S., 6 weeks	2012	parallel (6-arm)	430	Atm, Pc, OROS Mph, Bavisant 용량별 3군	Atm 80 OROS-MPH 54 Bavisant 1-10	NR (18-55)	57.12	Janssen Research & Development
Wernicke(2004), U.S., 10 weeks	2004	2 parallels	574	어린이: Atm, Pc 성인: Atm-Pc, Atm, Pc	어린이: 2*kg 어른: 60*2	NR	NR	Eli Lilly
Wietecha(2012), U.S., 24 weeks	2012	parallel	502	Atm, Pc	88.6(40-100)	41.2/41.4	51.1/43.6	Eli Lilly
Young(2011), U.S. 24 weeks	2011	parallel	502	Atm, Pc	88.6(40-100)	41.2/41.4	51.1/43.6	Eli Lilly

Atm : Atomoxetine, Pc : Placebo, Mph : Methylphenidate, NR : Not reported

표 4-3. 최종 선정된 문헌의 특성 (Methylphenidate)

Study, country(region), duration of treatment	Published year	Study design	N (enrolled)	Interventions	Mean dose (range, mg/d)	Mean age (case/control)	% Male (case/control)	funding
Adler(2009), U.S., 7 weeks	2009	parallel	229	OROS Mph, Pc	(36-108)	39.9/38.2	55.5	Johnson & Johnson
Agay(2010), Israel, Unclear	2010	2 parallels	58	1. Mph, Pc 2. Mph, Pc	1. (10-20) 2. (10-20)	32.6	50	Max Wertheimer Minerva Center
Barkely(2005), U.S, NR	2005	crossover	58	Mph, Pc	(10-20)	37	NR	public foundation
Biederman(2006), U.S., 6 weeks	2006	parallel	149	OROS Mph, Pc	80.9	32.7/37.6	51.8	McNeil Consumer and Specialty Pharmaceutical
Biederman(2010), U.S 6 weeks	2010	parallel	227	OROS Mph, Pc	78.4	34.7/36.4	44.94	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs
Biederman(2011), U.S., 6 weeks	2011	parallel (3 phase)	227->87	OROS Mph, Pc	84.6±31.6	33.6/34.1	65/57	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs
Boonstra(2005), Netherlands, 7 weeks	2005	crossover	43	Mph, Pc	(0.97*kg)	38.9	48.8	NR
Boonstra(2007), Netherlands, 7 weeks	2007	crossover	70	Healthy, Mph-Pc, Pc-Mph	(0.94*kg)	37.9/37.8	47.1	public foundation
Bouffard(2003), Canada, 8 weeks	2003	crossover	30	Mph, Pc	(10-15)	34	80	FRSQ
Buitelaar(2012), NR, 5 weeks (+ 7 weeks)	2012	parallel	370	Mph, Pc	(18-72)	34.3	53.8	Janssen-Cilag EMEA
Buitelaar(2011), NR, 5 weeks (+ 7 weeks)	2011	parallel	401	OROS Mph, Pc (4groups : 3/1)	18, 36, 72	34	54.4	Janssen-Cilag
Dorrego, Argentina, 8 weeks	2002	crossover	32	Mph, Lithium	Mph 20-80, Lithium 600-2400	26.3	78.1	NR
Ginsberg, Sweden, 5 weeks (+47 weeks)	2012	parallel	30	Mph, Pc	72	34.4	100	Swedish Ministry of Health and Social Affairs

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Study, country(region), duration of treatment	Published year	Study design	N (enrolled)	Interventions	Mean dose (range, mg/d)	Mean age (case/control)	% Male (case/control)	funding
Jain, Canada, 7 weeks	2007	crossover	48	Mph, Pc	57.8	37.2	62.5	Purdue Pharma
Konstenius, Sweden, 12 weeks	2010	parallel	24	OROS Mph, Pc	(18-72)	37.4	75	Janssen Cilag
Kooij, Netherlands, 7weeks	2004	crossover	45	Mph, Pc	(0.5-1)*kg	39.1	53.3	Mental Health Institute GGZ, Parnassia, Psycho-Medical Centre 등
Kuperman, U.S., 8 weeks	2001	parallel	30	Mph, bupropion, Pc	(0.9*kg)	32.7	70	Glaxo Wellcome
Medori, Euro, 5 weeks	2008	parallel	401	OROS Mph, Pc (4groups : 3/1)	18, 36, 72	34	54.4	Janssen-Cilag
Reimherr, U.S., 8 weeks	2007	crossover (3patients group)	47	Mph, Pc	64(0.75*kg)	30.6	66	McNeil PPC Inc.
Retz, Germany, 8 weeks	2012	parallel	162	Mph ER, Pc	(1*kg)	37.4	46.9	Medice
Rosler, Germany, 24 weeks	2009	parallel	359	Mph ER, Pc	(10-60)	35.2/33.8	49.6	Medice
Rosler, Germany, 24 weeks	2010	parallel	363	Mph ER, Pc	41.2(10-60)	34.7	50/50	Medice
Spencer, U.S., 6 weeks	2005	parallel	148	Mph, Pc	82	35.6/40.3	58.2	NIMH, Novartis
Tenebaum, U.S., 12 weeks	2002	crossover	24	Mph, pycnogenol, Pc	(10-45)	42	45.8	Henkel corporation
Turner, UK, NR	2005	crossover	24	Mph, Pc	30	28.9	NR	public foundation
Verster, Netherlands, NR	2008	crossover	19	Mph, Pc	14.7(10-30)	38.3	57.9	Utrecht Unive.
Weisler, U.S., 6 weeks	2012	parallel (6-arm)	430	Atm, Pc, OROS Mph, Bavisant 용량별 3군	Atm 80 OROS-MPH 54 Bavisant 1-10	NR (18-55)	57.12	Janssen Research & Development

Mph : Methylphenidate, Pc : Placebo, Atm : Atomoxetine, NR : Not reported

4.2.3. 비돌림 위험도 평가

개별 연구의 비돌림 위험도는 개별 연구의 특성과 함께 <부록 8, 9>에 제시하였다.

4.2.3.1. Atomoxetine

최종 선정된 13편의 atomoxetine 연구 중 Young(2011)와 Wietecha(2012)는 같은 연구이므로 두 연구는 하나의 비돌림 위험도로 평가하였고 따라서 총 12개의 연구에 대해 비돌림 위험도를 평가하였다. 비돌림 위험도 그래프는 <그림 4-3>과 같다.

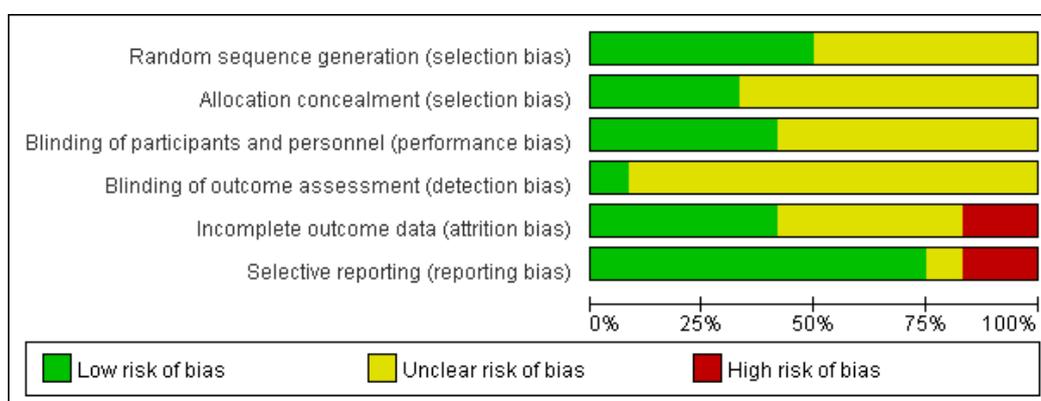


그림 4-3. Atomoxetine 연구의 비돌림 위험도 그래프

전반적으로 모든 도메인에서 비돌림 위험도의 '불확실함'이 많았는데 특히 결과측정 눈가림에서 '불확실함'이 많았다. 이는 대부분의 연구에서 양측 눈가림(double-blind)이라고 보고하였으나 많은 경우에서 연구참여자 혹은 연구자 눈가림에 대해서는 보고하였지만 결과 측정자에게 눈가림을 하였는지 여부를 기재하지 않았기 때문이다. 본 연구에서 사용되는 측정 도구가 환자 보고 형태나 연구자의 판단에 의해 결정되는 경우가 대부분인데 이 경우 결과측정의 눈가림이 매우 중요한 요소이나 포함된 연구들에서는 이에 대한 언급이 없는 경우가 대부분이었다.

선택적 보고 도메인에서는 많은 연구에서 '낮음'으로 평가되었는데 이는 대부분의 연구에서 성인 ADHD를 평가할 때 사용하는 측정도구를 사용하였기 때문이다. 선택적 보고에서 '높음'으로 평가된 경우는 대부분 임상시험 레지스트리의 프로토콜에서 보기로 한 결과변수가 선정된 문헌에서 보고되지 않은 경우이다.

비돌림 위험도 요약표는 <그림 4-4>와 같다. Kay(2009)는 교차시험으로 기타 비돌림을 추가로 평가하였다. 13개의 연구 중에서 세 개의 핵심 도메인에 대해 모두 '낮음'으

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adler 2008	?	?	?	?	?	+	
Adler 2009b	+	+	+	?	+	+	
Brown 2011	+	+	+	?	?	-	
Faraone 2005	?	?	?	?	-	+	
Faraone 2005b	?	?	?	?	-	?	
Kay 2009	+	?	?	?	+	-	-
Mazta 2007	?	?	?	?	?	+	
Michelson 2003	+	?	-	?	?	+	
Sutherland 2012	?	?	?	?	+	+	
Weisler 2012	+	+	+	?	+	+	
Wernicke 2004	?	?	?	?	?	+	
Young 2011(Wietecha 2012)	+	+	+	+	+	+	

그림 4-4. Atomoxetine 연구의 비뚤림 위험도 요약표

로 평가된 문헌은 Young(2011)이 유일하다. 이 외 다른 연구들은 결과측정 눈가림에서 모두 '불확실함'으로 평가되었고 다른 두 개의 핵심 도메인에 대해서 '높음'이 없기 때문에 Young(2011)을 제외한 11개의 연구는 모두 '불확실함'으로 평가되었다. 다만 세 가지 도메인 중 결과측정 눈가림 외 다른 두 개 도메인에서 모두 '낮음'으로 평가된 연구는 Adler(2009b), Brown(2011), Weisler(2012)이며, Michelson(2003)은 연구참여자, 연구자 눈가림에서 '낮음'으로 평가되었고 배정은폐는 '불확실함'으로 평가되어 상대적으로 앞의 세 연구는 다른 연구들에 비해 비뚤림 위험도가 낮은 것으로 볼 수 있다.

4.2.3.2. Methylphenidate

최종 선정된 27편의 Methylphenidate의 문헌 중에 Buitelaar(2011)는 Medori(2008)의 연구에서 파생된 문헌이고, Biederman(2011)은 Biederman(2010)와 같은 임상시험에서 진행한 연구로 일부 피험자를 대상으로 사후에 추가 분석하여 발표한 문헌이었다. Rosler(2009)와 Rosler(2010)⁶⁾ 또한 같은 임상 시험에서 발표한 문헌으로 총 24개의 연구에 대해 비뚤림 위험도를 평가하였다. 비뚤림 위험도 그래프는 <그림 4-5>과 같다.

6) www.clinicaltrials.gov/NCT00619840

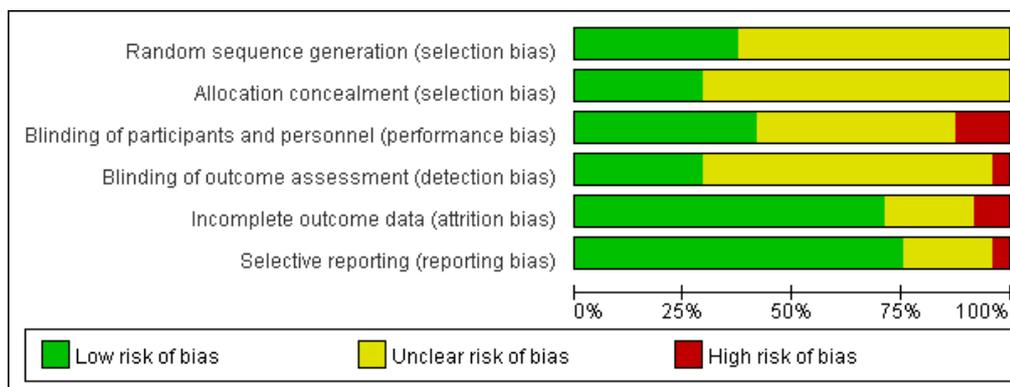


그림 4-5. Methylphenidate 연구의 비돌림 위험도 그래프

전반적으로 무작위배정순서 생성과 배정은폐, 결과측정 눈가림 도메인에서 비돌림 위험도의 '불확실함'이 많았다. 무작위배정순서 생성과 배정은폐에서는 많은 연구에서 '무작위배정함(randomized, randomly assigned)'라고 보고하였으나 그 방법에 대해서는 구체적으로 밝히지 않아 비돌림 위험도가 불확실한 경우였다. 또한 결과평가 눈가림에 대해서는 대부분의 연구에서 양측 눈가림(double-blind)이라고 보고하였으나 많은 경우에서 연구 참여자 혹은 연구자 눈가림에 대해서는 보고하였지만 결과측정자에게 눈가림을 하였는지 여부를 기재하지 않았기 때문이다. 본 연구에서 사용되는 측정 도구가 환자 보고 형태나 연구자의 판단에 의해 결정되는 경우가 대부분인데 이 경우 결과측정의 눈가림이 매우 중요한 요소이나 포함된 연구들에서는 이에 대한 언급이 없는 경우가 대부분이었다.

불완전한 결과보고와 선택적 보고 도메인에서는 많은 연구에서 '낮음'으로 평가되었다.

비돌림 위험도 요약표는 <그림 4-6>과 같다. 기타 비돌림에 평가되어있는 연구들은 교차시험으로 이월효과(carryover effect)로 인해 결과에 비돌림이 생기는 것을 고려하여 약제의 전환에서 휴약기(washout period)를 고려한 것이다. 24개의 연구 중에서 세 개의 핵심 도메인에 대해 모두 '낮음'으로 평가된 연구는 Ginsberg(2012)와 Retz(2012) 두 개의 연구였다. Barkley(2005), Biederman(2010), Rosler(2009,2010), Spencer(2005), Tenenbaum(2002), Weisler(2012)는 세 개의 핵심 도메인 중 한 개는 '불확실함', 두 개는 '낮음'으로 평가되어 '불확실함'으로 평가되었다. Adler(2009), Biederman(2006), Boonstra(2005), Kooji(2004), Medori(2008)는 두 개는 '불확실함', 한 개는 '낮음'으로 평가되어 '불확실함'으로 평가되었다. Agay(2010), Boonstra(2007), Dorrego(2002), Jain(2007), Kuperman(2001), Reimherr(2007), Turner(2005)는 세 개의

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adler 2009	+	+	?	?	+	+	
Agay 2010	?	?	?	?	?	+	
Barkley 2005	?	?	+	+	+	?	+
Biederman 2006	?	?	?	+	+	+	
Biederman 2010	?	+	+	?	+	-	
Boonstra 2005	?	?	+	?	+	?	+
Boonstra 2007	?	?	?	?	?	?	+
Bouffard 2003	+	?	-	?	-	+	+
Buitelaar 2012	?	?	-	-	+	+	
Dorrego 2002	?	?	?	?	+	+	+
Ginsberg 2012	+	+	+	+	+	+	
Jain 2007	?	?	?	?	-	+	?
Konstenius 2010	+	?	?	?	?	+	
Kooij 2004	+	?	+	?	+	+	+
Kuperman 2001	?	?	?	?	+	+	
Medori 2008	+	+	?	?	?	+	
Reimherr 2007	?	?	?	?	?	+	?
Retz 2012	+	+	+	+	+	+	
Rosler 2009(2010)	?	?	+	+	+	+	
Spencer 2005	?	?	+	+	+	+	
Tenenbaum 2002	?	?	+	+	+	+	+
Turner 2005	?	?	?	?	+	+	?
Verster 2008	+	+	-	?	+	-	+
Weisler 2012	+	+	+	?	+	+	

핵심 도메인이 모두 '불확실함'으로 평가되어 '불확실함'으로 평가되었다. Bouffard(2003)은 두 개의 도메인이 '불확실함', 한 개의 도메인이 '높음'으로 평가되어 '불확실함'으로 평가하였고, Verster(2008)은 '낮음', '불확실함', '높음'이 각각 하나씩 있었으나 연구진 평가에 의해 '불확실함'으로 평가하였다. Buitelaar(2012)는 세 개의 도메인 중 두 개의 도메인이 '높음'으로 평가되어 비뚤림 위험도는 '높음'으로 평가되었다.

그림 4-6. Methylphenidate 연구의 비뚤림 위험도 요약표

4.2.4. 문헌의 결론

본 연구에서는 최종적으로 선정된 문헌의 결과 및 결론을 종합하여 결론을 내리기로 하였다. 따라서 약제별로 포함된 연구들의 결과변수와 결론을 다음과 같이 정리하였다.

4.2.4.1. Atomoxetine

Atomoxetine에 최종적으로 포함된 연구들의 주요 결과지표와 결론은 <표 4-4>와 같다. 최종적으로 선정된 13개의 문헌 중에서 11개의 문헌에서 효과가 있다는 결론을 내렸다. 대부분의 연구에서 ADHD의 증상과 관련된 결과변수(outcome)를 제시하여 Atomoxetine이 ADHD의 증상에 대해 효과가 있다는 결론이었다.

표 4-4. 포함된 Atomoxetine 연구들의 결과변수와 결론

Study	Outcomes	Conclusion	funding	비돌림 위험도
Adler(2008)	EWPS, AAQOL, Driving test, CAARS	일부 지표에서만 좋아짐(AAQOL, CAARS-S:SV)	Lilly	불확실함2
Adler(2009b)	AISRS, CAARS, CGI, QOL	효과 있음	Eli Lilly	불확실함1
Brown(2011)	BADDS	효과 있음	Eli Lilly	불확실함1
Faraone(2005)	stroop score	효과 있음	Eli Lilly	불확실함2
Faraone(2005)	CAARS, CGI	효과 있음	Eli Lilly	불확실함2
Kay(2009)	DSS, ADHD-RS, CGI	효과 없음	Shire Pharmaceuticals Inc.	불확실함2
Matza(2007)	AAQoL	효과 있음	Eli Lilly	불확실함2
Michelson(2003)	CAARS, CGI, WRAADDS, SDS	효과 있음	Eli Lilly	불확실함2
Sutherland(2012)	AISRS	효과 있음	Pfizer	불확실함2
Weisler(2011)	ADHD-RS-IV	효과 있음	Janssen Research & Development	불확실함1
Wernicke(2004)	CAARS	반등현상 없음	Eli Lilly	불확실함2
Wietecha(2012)	CAARS, CGI	효과 있음	Eli Lilly	낮음
Young(2011)	CAARS, AISRS, CGI	효과 있음	Eli Lilly	낮음

CAARS : Conners Adult ADHD Rating Scale, CAARS-S:SV : Conners Adult ADHD Rating Scale self-rated screening versions, CGI : Clinical Global Impression, AISRS : ADHD Investigator Symptom Rating Scale, BADDS : Brown Attention-Deficit Disorder Scale, QOL : Quality of Life, DSS : Driving Safety Score, EWPS : Endicott Work Productivity Scale, AAQOL : Adult ADHD Quality of Life, WRAADDS : Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale, SDS : Sheehan Disability scale

비돌림 위험도 낮음 : 세 가지 핵심 도메인 중 세 가지 모두에서 '낮음'으로 평가됨

비돌림 위험도 불확실함1 : 비돌림 위험도 세 가지 핵심 도메인 중 두 가지에서 '낮음'으로 평가됨

비돌림 위험도 불확실함2 : 비돌림 위험도 세 가지 핵심 도메인 중 한 가지 이하에서 '낮음'으로 평가됨

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

특히 비돌림 위험도에서 '낮음'으로 평가된 Young(2011)의 경우 효과 있음으로 결론을 내렸고 세 가지 핵심 도메인 중 두 가지에서 '낮음'으로 평가된 Adler(2009b), Brown(2011), Weisler(2012)의 연구에서도 효과가 있다는 결론을 내려 전반적으로 비돌림 위험도가 낮은 연구들에서는 효과가 있음으로 일관된 결론을 내리는 것을 볼 수 있었다.

효과가 없다고 결론을 내린 Kay(2009)의 연구는 모의 주행 실험을 통해 효과를 측정 한 연구인데 mixed amphetamine salts-extended release(MAS XR)과 atomoxetine에 대해서 각각 연구를 진행하였다. 결과변수로는 Driving Safety Score와 ADHD rating scale, CGI 등을 사용하였는데 MAS XR은 효과가 있었으나 atomoxetine은 측정한 결과변수에 대해 효과가 없다는 결론을 내렸다. 뿐만 아니라 연구도 불확실함으로 평가되었다.

Wernicke(2004)는 연구기간 동안 투약을 한 이후 복용을 중단하여 발생하는 반등현상(rebounding effect)을 본 연구로, 결론적으로 atomoxetine 투여 후의 결과변수 값과 중단 후 결과변수 값의 유의한 차이가 없다는 결과를 보여주면서 치료 중단시 반등현상에 대한 위험이 없다는 결론을 내렸다.

하지만 연구비 지원에서 보는 바와 같이 대부분의 연구에서 atomoxetine을 개발한 Eli Lilly라는 회사에서 연구를 지원받았다. 이러한 점으로 인해 전반적인 결과 해석에 주의를 기울일 필요가 있다.

4.2.4.2. Methylphenidate

Methylphenidate에 최종적으로 포함된 연구들의 주요 결과지표와 결론은 <표 4-5>와 같다. 최종적으로 선정된 27개의 문헌 중에서 22개의 문헌에서 효과가 있다고 결론을 내렸고 5개 문헌에서는 효과가 없다고 결론을 내렸다. 대부분의 연구에서 결과지표로 ADHD의 증상과 관련된 결과변수를 제시하였다.

표 4-5. 포함된 Methylphenidate 연구들의 결과변수와 결론

Study	Outcomes	Conclusion	funding	비돌림 위험도
Adler(2009)	AISRS, CGI	효과 있음	Johnson & Johnson	불확실함2
Agay(2010)	Digit-spantask, Decision making task	효과 있음	Max Wertheimer Minerva Center	불확실함3
Barkely(2005)	Conners' continuous performance test	효과 있음	(public)	불확실함1

Study	Outcomes	Conclusion	funding	비몰림 위험도
Biederman(2006)	CGI, AISRS	효과 있음	McNeil Consumer and Specialty Pharmaceutical	불확실함2
Biederman(2010)	CGI-I, AISRS	효과 있음	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs	불확실함1
Biederman(2011)	BRIEF-A, AISRS, CGI Cognitive testing	효과 없음		
Boonstra(2005)	Conners' continuous performance test Change task	효과 있음	-	불확실함2
Boonstra(2007)	day time activity level, sleep efficiency - latency	효과 있음	(public)	불확실함3
Bouffard(2003)	ADHD symptoms	효과 있음	FRSQ	불확실함3
Buitelaar(2012)	CAARS, CGI, SDS, QoL	효과 있음	Janssen-Cilag EMEA	높음
Dorrego(2002)	CAARS	효과 없음	-	불확실함3
Ginsberg(2012)	ADHD symptoms	효과 있음	(public)	낮음
Jain(2007)	CGI, CAARS	효과 있음	Purdue Pharma	불확실함3
Konstenius(2010)	CAARS, ASI, Drug use	효과 없음	Jansen Cilag	불확실함3
Kooji(2004)	ADHD rating scale, CGI, SDS	효과 있음	(public)	불확실함2
Kuperman(2001)	CGI, ADHD symptoms	효과 없음	Glaxo Wellcome	불확실함3
Medori(2008) - Buitelaar(2011)	CAARS	효과 있음	Janssen-Cilag	불확실함2
Reimherr(2007)	WRAADDS, ADHD-RS, CGI	효과 있음	McNeil PPC Inc.	불확실함3
Retz(2012)	WRAADD, CAARS, CGI, SDS	효과 있음	Medice	낮음
Rosler(2009)	WRAADDS, CAARS	효과 있음	Medice	
Rosler(2010)	WRAADDS, CAARS → Emotional symptoms	효과 있음	Medice	불확실함1
Spencer(2005)	WAIS-R, WRAT-R, CGI, AISRS	효과 있음	NIMH, Novartis	불확실함1
Tenenbaum(2002)	BAS, BADDs, BIS	효과 없음	Henkel corporation	불확실함1
Turner(2005)	VAS, cognitive effects	효과 있음	(public)	불확실함3

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Study	Outcomes	Conclusion	funding	비돌림 위험도
Verster(2008)	Driving test	효과 있음	Utrecht Unive.	불확실함3
Weisler(2012)	ADHD-RS-IV	효과 있음	J a n s s e n Research & Development	불확실함1

CAARS : Conners Adult ADHD Rating Scale, CAARS-S:SV : Conners Adult ADHD Rating Scale self-rated screening versions, CGI : Clinical Global Impression, AISRS : ADHD Investigator Symptom Rating Scale, BADDs : Brown Attention-Deficit Disorder Scale, QOL : Quality of Life, DSS : Driving Safety Score, EWPS : Endicott Work Productivity Scale, AAQOL : Adult ADHD Quality of Life, WRAADDs : Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale, SDS : Sheehan Disability scale, WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WRAT-R : Wide Range Achievement Test-Revised, BRIEF-A : Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult Version, BAS : Barkley's ADHD Scale, BIS : Barratt Impulsiveness Scale
 비돌림 위험도 낮음 : 세 가지 핵심 도메인 중 세 가지 모두에서 '낮음'으로 평가됨
 비돌림 위험도 불확실함1 : 비돌림 위험도 세 가지 핵심 도메인 중 두 가지에서 '낮음'으로 평가됨
 비돌림 위험도 불확실함2 : 비돌림 위험도 세 가지 핵심 도메인 중 한 가지 이하에서 '낮음'으로 평가됨
 비돌림 위험도 불확실함3 : 비돌림 위험도 세 가지 핵심 도메인 중 '낮음'으로 평가된 것 없거나 '높음'이 하나 있음

비돌림 위험도에서 '낮음'으로 평가된 Ginsberg(2012)와 Retz(2012)의 경우 효과 있음으로 결론을 내렸고, 세 가지 핵심 도메인 중 두 가지에서 '낮음'으로 평가된 연구들 중에서는 Biederman(2011)과 Tenenbaum(2002)에서 효과 없음으로 결론을 내렸고 이 외에는 모두 효과 있음으로 결론을 내렸다.

효과가 없다고 결론을 내린 5개의 연구를 살펴보면,

Biederman(2011)은 조정 능력 결핍(executive function deficits)에 대한 methylphenidate의 효과를 보는 연구로 methylphenidate는 ADHD의 증상을 호전시키는 효과와는 별개로 조정 능력 결핍을 측정하는 연구인데 ADHD의 증상의 호전과 조정 능력 결핍에 대한 효과는 별다른 관련이 없다고 하였다. 따라서 ADHD의 전반적인 증상의 개선과는 성격이 다소 다른 연구라고 할 수 있다.

Tenenbaum(2002)은 3-arm으로 진행된 연구로 전체적인 대상자수가 24명으로 적고 다른 연구와는 다른 scale을 사용하였다. methylphenidate, Pycnogenol®, placebo 세 군에서 모두 비슷한 효과를 보였다는 것이 연구 결과인데, 다른 연구에서 일반적으로 개인별 용량을 적용하여 부작용이 나지 않는 범위 내에서 용량을 늘려가며 효과를 최대화시키는데 비해 이 연구에서는 적은 용량으로 모든 환자에게 일률적인 용량을 투여하였다. 따라서 저자들은 결론에서 보수적인 용량과 짧은 치료기간으로 인해 효과가 없다는 결론이 나온 것 같다고 하면서 향후 이를 보완한 연구를 제안하였다.

Konstenius(2010)는 12개월 동안 amphetamine 의존성을 가지고 있는 ADHD 환자에게 methylphenidate가 효과가 있는지에 대한 연구로, 연구대상수가 작은 사전연구(pilot study)이다. 이 연구에서의 결과는 위약에 비해 별다른 차이가 없다는 것이지만

최종 결론은 보다 많은 수의 환자를 대상으로 용량을 더 증량시켜서 추가 연구가 필요하다는 결론을 내렸다.

Dorrego(2002)는 대조군으로 위약이 아닌 lithium을 사용하였고, 두 약제 (lithium, methylphenidate)가 유사한 효과를 보인다는 결론이다.

Kuperman(2001)은 bupropion, methylphenidate, 위약 세 군으로 진행된 연구로 단일 눈가림(single-blind)으로 진행된 연구이다. 이 연구에서는 세 군의 효과에서 차이가 없었는데 이는 위약에 대한 반응률이 다른 연구에 비해 높았기 때문이라고 토론에서 기술하였다. 그리고 사후 분석(post-hoc analysis)을 하였을 때 위약에 비해 약제군에서 신경정신과적 테스트에서는 더 효과가 좋은 결과가 나왔다고 하였다(파워는 부족함).

5. 고찰 및 결론

5.1. 고찰

5.1.1. 연구결과 요약

기존의 체계적 문헌고찰을 이용하고자 하여 검색 후 선정/제외 결과 기존의 체계적 문헌고찰은 최종적으로 21개 문헌이 선정되었다. 이렇게 선정된 체계적 문헌고찰에 대해 문헌의 적절성과 질을 평가하였는데 20개 문헌은 질 평가에서 높은 점수를 받지 못하였고 1개 문헌은 문헌의 질은 높으나 1999년에 출판된 연구로 시의성에서 적절하지 못하였다. 따라서 기존의 체계적 문헌고찰을 이용하지 않고 새로운 체계적 문헌고찰을 진행하였다.

새로운 체계적 문헌고찰을 위해 무작위배정비교임상시험을 검색하여 선정한 결과 최종적으로 39개 문헌이 선정되었다. 이중 Atomoxetine과 Methylphenidate 2가지를 전부 다룬 문헌이 1편, Atomoxetine의 연구는 13편, Methylphenidate는 26편이었다. Atomoxetine의 13편의 문헌 중 1개 문헌이 중복된 연구여서 총 12개의 연구에 대해 비돌림 위험도를 평가하였는데 1개 연구에서 비돌림 위험도 '낮음'으로 평가되었고 나머지 연구는 '불확실함'으로 평가되었다. '낮음'으로 평가된 연구에서는 atomoxetine이 임상적으로 효과가 있다는 결론을 내렸고, 나머지 연구 중에서도 비교적 비돌림 위험도가 낮은 연구에서 효과 있음의 결론을 내렸다. Methylphenidate는 27개 문헌 중 3개 연구가 중복연구로 총 24개 연구에 대해 비돌림 위험도를 평가하였는데 2개 연구에서 비돌림 위험도 '낮음'으로 평가하였고 이 두 연구에서 methylphenidate가 임상적으로 효과가 있다는 결론을 내렸다. 나머지 연구들 중에서 비교적 비돌림 위험도가 낮은 6개 연구를 살펴보았을 때 2개 연구에서 효과가 없다는 결론을 내렸으나 1개 연구는 methylphenidate가 성인 ADHD의 조정 능력 결핍(executive function deficits)에 대한 효과와 별다른 관련이 없다는 결론으로 성인 ADHD의 증상의 개선과는 다른 성격의 연구이고, 다른 1개 연구는 연구의 결론에서 보수적인 용량과 짧은 치료기간으로 인해 효과가 없다는 결론이 나온 것 같다고 하면서 향후 이를 보완한 연구를 제안하였다.

Atomoxetine의 대부분의 연구에서 성인 ADHD의 증상을 완화시키는데 효과가 있다고 결론을 내렸으나 대부분의 연구가 atomoxetine을 개발한 회사에서 연구비를 지원한 것이므로 이를 고려하여 결론을 받아들이는데 있어서 주의가 필요할 것이다.

대부분의 연구에서 부작용은 오심, 두통, 식욕 부진 등 심각하지 않은 증상을 보이는 경우가 있으며 복용 중단 시 이 증상이 사라진다고 하였다.

5.1.2. 연구의 한계

본 연구는 성인 ADHD에서 atomoxetine과 methylphenidate가 각각 유효한지, 그리고 안전한지를 기존 체계적 문헌고찰에 대한 체계적 고찰 방법과 새로운 체계적 문헌고찰 방법을 통해 알아보고자 한 것이다. 기존의 체계적 문헌고찰에서 본 연구에 적합한 연구를 찾아내지 못하여 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하여 결론을 도출하였다.

하지만 이러한 체계적 문헌고찰에서는 선정된 연구들을 정교하게 통계적으로 합성하여 결론을 내리는 것이 일반적이나 제한된 연구기간으로 인해 메타분석을 하지 못하였고, 개별 연구들의 결론을 질적으로 종합하여 개별 연구들의 전반적인 결론을 통해 본 연구의 결론을 내리고자 하였다. 다만 개별 연구의 비뚤림 위험도 평가를 하여 본 연구의 전체적인 결론에 적용하였고, 또한 일부 상반된 결론을 보이는 연구가 다른 연구에 비해 성격이 다르거나 방법론적인 한계가 있어 보이기 때문에 전체 결론을 바꿀 수 없을지 모르나, 일부라도 다른 결론을 내린 연구가 있다는 점은 본 연구의 약점으로 지적될 수 있다. 따라서 최종적인 결론을 위해서는 메타분석 등을 시행할 필요가 있다. 하지만 본 연구에서는 짧은 연구시간의 한계로 전반적으로 검색된 문헌의 결론을 정리함으로써 전체 결론을 유추해볼 수밖에 없었다.

이러한 한계에도 불구하고 짧은 시간 안에 성인 ADHD에서 atomoxetine과 methylphenidate와 관련한 연구들을 체계적인 문헌고찰 방법으로 찾아 면밀히 살펴봄으로써 두 약제의 전반적인 효과를 볼 수 있었다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 할 수 있다.

5.1.3. 후속 연구의 제안

본 연구의 한계에서도 설명하였지만 보다 명확한 결론을 위해서는 정량적인 메타 분석, 그리고 전체 연구의 근거의 강도 등을 추가로 연구할 필요성이 있다.

또한 본 연구는 성인 ADHD에서 atomoxetine과 methylphenidate 두 약제 각각의 유효성과 안전성을 살펴보았는데 두 약제간의 비교효과평가(comparative effectiveness research)에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서의 검색 결과상으로 두 약제간의 head-to-head trial은 없는 것으로 보이는데, 해당 연구가 있는지 추가 검색이 필요하고, 추가 검색을 통해서도 찾아낼 수 없다면 각각 위약과 비교한 연구들을 대상으로 간접비교(indirect comparison method) 등의 방법을 통해서 해결할 수 있을 것이다. 따라서 이러한 후속 연구를 제안하는 바이다.

또한 atomoxetine의 경우 대부분의 연구가 이 약제를 개발한 회사의 연구비 지원으로

수행되었는데 이로 인해 결과에 바이어스가 있을 가능성을 가지고 있는 바 향후 추가 연구에서 이를 고려하여 분석하는 것이 필요하다.

5.2. 결론

본 연구는 성인 주의력결핍과잉행동장애 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)에서 Atomoxetine과 Methylphenidate의 유효성 및 안전성을 평가하고자 수행된 연구이다. 짧은 연구기간 안에 결론을 도출하고자 신속한 문헌고찰 (rapid review)의 방법을 사용하였는데, 우선 기존의 체계적 문헌고찰 중 본 연구주제에 적합한 문헌이 있는지 검토하였으나 적절한 문헌이 없어서 추가로 두 약제의 무작위배정비교임상시험을 검색하여 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

본 연구에서는 메타분석을 수행하지 않았고 근거의 강도를 평가하지 않아 하나의 명확한 결론을 이끌어낼 수는 없었다. 다만 atomoxetine과 methylphenidate 두 약제 모두 포함된 대부분 연구에서 성인 ADHD의 증상을 완화시키는 효과가 있다는 결론을 내리고 있고 심각한 이상반응(adverse event)을 보이고 있지 않아 성인 ADHD에 두 약제의 사용은 적절할 것으로 사료된다. 하지만 atomoxetine의 경우 대부분의 연구가 이 약제를 개발한 회사의 연구비 지원으로 수행된 연구라는 점을 고려해야 할 것이다.

6. 참고문헌

- Adler LA. Clinical presentations of adult patients with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 3:8-11.
- British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary (BNF) 54. London: British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007; Concerta XL.
- British Medical Association & the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary (BNF) 54. London: British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007; Strattera®
- CADDRA. Canadian ADHD Practice Guidelines. Canadian ADHD Alliance. <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011Chapter07.pdf>. 2011.
- Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):34-40.
- Fone KC, Nutt DJ. Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):87-93.
- Hermens DF, Williams LM, Lazzaro I, Whitmont S, Melkonian D, Gordon E. Sex differences in adult ADHD: a double dissociation in brain activity and autonomic arousal. *Biol Psychol*. 2004 Jul;66(3):221-33.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, et al. Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1628-36.
- Joint Formulary Committee. British National Formulary 55. London: Pharmaceutical Press, 2008.
- Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

- Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 15;53(2):112-20.
- NICE clinical guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. 2008.
- Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2006 Winter;13(1):e50-62.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Search Filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>
- Wee S, Woolverton WL (September 2004). "Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine". *Drug and Alcohol Dependence* 75 (3): 271-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.03.010. PMID 15283948
- Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 1:21-31.

7. 부록

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

부록 1. 기존의 체계적 문헌고찰 검색전략

- 검색일 : 2012.5.18

Ovid-Embase

1974 to 2012 May 17

1. exp Meta Analysis/
2. ((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.
3. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
4. or/1-3
5. cancerlit.ab.
6. cochrane.ab.
7. embase.ab.
8. (psychlit or psyclit).ab.
9. (psychinfo or psycinfo).ab.
10. (cinahl or cinhal).ab.
11. science citation index.ab.
12. bids.ab.
13. or/5-12
14. reference lists.ab.
15. bibliograph\$.ab.
16. hand-search\$.ab.
17. manual search\$.ab.
18. relevant journals.ab.
19. or/14-18
20. data extraction.ab.
21. selection criteria.ab.
22. 20 or 21
23. review.pt.
24. 22 and 23
25. letter.pt.
26. editorial.pt.
27. animal/
28. human/

29. 27 not (27 and 28)
30. or/25-26,29
31. 4 or 13 or 19 or 24
32. 31 not 30
33. exp methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
34. exp atomoxetine/ or atomoxetine.mp.
35. 33 or 34
36. exp attention deficit disorder/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.
37. ADHD.mp.
38. 36 or 37
39. 32 and 35 and 38

Ovid-Medline

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

1. Meta-Analysis as Topic/
2. meta analy\$.tw.
3. metaanaly\$.tw.
4. Meta-Analysis/
5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6. exp Review Literature as Topic/
7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (psychinfo or psycinfo).ab.
12. (cinahl or cinhal).ab.
13. science citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. or/8-15
17. reference list\$.ab.
18. bibliograph\$.ab.
19. hand-search\$.ab.
20. relevant journals.ab.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

21. manual search\$.ab.
22. or/17-21
23. selection criteria.ab.
24. data extraction.ab.
25. 23 or 24
26. Review/
27. 25 and 26
28. Comment/
29. Letter/
30. Editorial/
31. animal/
32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. 7 or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34
37. exp Methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
38. atomoxetine.mp.
39. 37 or 38
40. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.
41. ADHD.mp.
42. 40 or 41
43. 36 and 39 and 42

KoreaMed

"attention deficit hyperactivity disorder" [ALL] OR ADHD [ALL]

부록 2. 새로운 체계적 문헌고찰 (RCT 검색 전략)

Ovid-Embase

1974 to 2012 May 24

- 검색일 2012.05.25

1. Clinical trial/
2. Randomized controlled trial/
3. Randomization/
4. Single blind procedure/
5. Double blind procedure/
6. Crossover procedure/
7. Placebo/
8. Randomized controlled trial\$.tw.
9. Rct.tw.
10. Random allocation.tw.
11. Randomly allocated.tw.
12. Allocated randomly.tw.
13. (allocated adj2 random).tw.
14. Single blind\$.tw.
15. Double blind\$.tw.
16. ((treble or triple) adj (blind\$).tw.
17. Placebo\$.tw.
18. Prospective study/
19. Or/1-18
20. Case study/
21. Case report.tw.
22. Abstract report/ or letter/
23. Or/20-22
24. 19 not 23
25. exp methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
26. exp atomoxetine/ or atomoxetine.mp.
27. 25 or 26
28. exp attention deficit disorder/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

29. ADHD.mp.
30. 28 or 29
31. exp Adult/ or adult?.ti,ab.
32. 24 and 27 and 30 and 31

Ovid-Medline

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

- 검색일 2012.05.25

1. Randomized Controlled Trials as Topic/
2. randomized controlled trial/
3. Random Allocation/
4. Double Blind Method/
5. Single Blind Method/
6. clinical trial/
7. clinical trial, phase i.pt
8. clinical trial, phase ii.pt
9. clinical trial, phase iii.pt
10. clinical trial, phase iv.pt
11. controlled clinical trial.pt
12. randomized controlled trial.pt
13. multicenter study.pt
14. clinical trial.pt
15. exp Clinical Trials as topic/
16. or/1-15
17. (clinical adj trial\$).tw
18. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw
19. PLACEBOS/
20. placebo\$.tw
21. randomly allocated.tw
22. (allocated adj2 random\$).tw
23. or/17-22
24. 16 or 23
25. case report.tw

26. letter/
27. historical article/
28. or/25-27
29. 24 not 28
30. exp Methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
31. atomoxetine.mp.
32. 31 or 32
33. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.
34. ADHD.mp.
35. 33 or 34
36. exp Adult/ or adult?.ti,ab.
37. 29 and 32 and 35 and 36

KoreaMed

- 검색일 2012.05.25

"attention deficit hyperactivity disorder" [ALL] OR ADHD [ALL]

Ovid-PsycINFO

PsycINFO 1967 to June Week 1 2012

- 검색일 2012.06.12

1. control: .tw.
2. random: .tw.
3. exp treatment/
4. or/1-37)
5. exp Methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
6. exp Atomoxetine/ or atomoxetine.mp.

7) Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. J Clin Epidemiol. 2008;61(1):34-40.

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

7. 5 or 6
8. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.
9. ADHD.mp.
10. 8 or 9
11. exp Adult/ or adult?.ti,ab.
12. 4 and 7 and 10 and 11

CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

- 검색일 2012.06.12

- #1 MeSH descriptor Methylphenidate explode all trees
- #2 methylphenidate
- #3 (#1 OR #2)
- #4 atomoxetine
- #5 (#3 OR #4)
- #6 MeSH descriptor Attention Deficit Disorder with Hyperactivity explode all trees
- #7 attention deficit hyperactivity disorder
- #8 (#6 OR #7)
- #9 MeSH descriptor Adult explode all trees
- #10 adult
- #11 (#9 OR #10)
- #12 (#5 AND #8 AND #11)
- #13 (#12) in CENTRAL

부록 3. AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews) 체크리스트(국문)

<p>1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가? 고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다. 주 : 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가? 적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다. 주 : 두 사람이 문헌선택, 두 사람이 자료추출과 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료추출을 체크하였음을 확인한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가? 적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스(예: Central, EMBASE, MEDLINE), 주제어(MeSH 제시 가능)가 기술되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신지견, 중설, 교과서, 특성화된 연구 등록원(specialized register) 검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색이 보완하여야 한다. 주 : 적어도 두 개의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다. (Cochrane register와 Central은 두 개의 전자자료원으로 보며, 회색문헌검색은 보완 자료원으로 본다)</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가? 출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다. 주 : 문헌고찰이 "회색문헌"이나 "미출판 문헌"을 검색했다는 명시가 있다면 "예"라고 체크한다. SIGLE 데이터베이스, 학위논문, 학회발표물, 임상연구등록 DB 모두를 회색문헌이라 고려할 수 있다. 전자자료원 검색에 회색과 비회색문헌이 모두 포함되었다면 회색문헌과 비출판문헌을 검색하였음을 명시해야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가? 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. 주 : 배제된 연구가 참고문헌으로 있다면 인정할 수 있다. 목록에 전자링크가 깨졌다면, "아니오"로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가? 개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. 주 : 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가? 사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

무작위 위약대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정은폐를 포함기준으로 적용할 수 없음
사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정 기준이 더 적합할 수 있다.

주 : 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다(어떤 문헌이 "낮음", "높음"으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다.)

8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가? 예
 아니오
방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론도출 시 고려되었다. 대답할 수 없음
 적용할 수 없음

주 : "포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다" 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 "아니오"로 체크했다면 이 항목에서 "예"로 평가할 수 없다.

9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가? 예
 아니오
연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 검증되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정, I^2). 이질성이 있다면 무작위 효과 모형 대답할 수 없음
(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적용할 수 없음

적절한 지 고려되어야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가?).

주 : 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 "예"로 체크한다.

10. 출판 비돌림의 가능성을 평가하였는가? 예
 아니오
출판 비돌림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다. 대답할 수 없음
 적용할 수 없음

주 : funnel plot이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, "아니오"에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비돌림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 "예"로 평가한다.

11. 이해상충이 기술되었는가? 예
 아니오
체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다. 대답할 수 없음
 적용할 수 없음

주 : "예"로 평가되려면, 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시해야 하며, 또한 포함된 연구 각각의 연구비 출처가 명시되어야 한다.

"대답할 수 없음": 시행할 수 있으나 시행여부가 기술되지 않은 경우

"적용할 수 없음": 시행할 수 없는 경우(예: 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우)

부록 4. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰에 포함된 문헌 (21편)

1	Weisler, R. H. and A. C. Childress (2011). "Treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on once-daily medications." <i>The Primary Care Companion to CNS Disorders</i> 13(6).
2	Benkert, D., K.-H. Krause, et al. (2010). "Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults - health technology assessment." <i>GMS Health Technology Assessment</i> 6: Doc13.
3	Castells, X., J. A. Ramos-Quiroga, et al. (2011). "Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis." <i>CNS Drugs</i> 25(2): 157-169.
4	Coghill, D. (2010). "The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review." <i>CNS Drugs</i> 24(10): 843-866.
5	Cornforth, C., E. Sonuga-Barke, et al. (2010). "Stimulant drug effects on attention deficit/hyperactivity disorder: a review of the effects of age and sex of patients." <i>Current Pharmaceutical Design</i> 16(22): 2424-2433.
6	Faraone, S. V. and S. J. Glatt (2010). "A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes." <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 71(6): 754-763.
7	Koesters, M., T. Becker, et al. (2009). "Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder." <i>Journal of Psychopharmacology</i> 23(7): 733-744.
8	Godfrey, J. (2009). "Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence." <i>Journal of Psychopharmacology</i> 23(2): 194-205.
9	Peterson, K., M. S. McDonagh, et al. (2008). "Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis." <i>Psychopharmacology</i> 197(1): 1-11.
10	Wilens, T. E., L. A. Adler, et al. (2008). "Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature." <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 47(1): 21-31.
11	Eiland, L. S. and A. L. Guest (2004). "Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 38(1): 86-90.
12	Faraone, S. V., T. Spencer, et al. (2004). "Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 24(1): 24-29.
13	Maidment, I. D. (2003). "Efficacy of stimulants in adult ADHD." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 37(12): 1884-1890.
14	Wilens, T. E. (2003). "Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder." <i>Drugs</i> 63(22): 2395-2411.
15	Jadad, A. R., M. Boyle, et al. (1999). "Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Evidence Report: Technology Assessment</i> (11): i-viii, 1-341.
16	Santosh, P. J., S. Sattar, et al. (2011). "Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults." <i>CNS Drugs</i> 25 (9): 737-763.
17	Besag, F. M. C. and G. Stiefel (2010). "Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder." <i>Drug Safety</i> 33 (10): 821-842.
18	Janknegt, R., A. Faber, et al. (2009). "InforMatrix for attention deficit hyperactivity disorder." <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 10 (5): 755-772.
19	Meszaros, A., P. Czobor, et al. (2009). "Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis." <i>International Journal of</i>

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	Neuropsychopharmacology 12 (8): 1137-1147.
20	Tcheremissine, O. V. and J. O. Salazar (2008). "Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: Review of evidence-based practices and future directions." Expert Opinion on Pharmacotherapy 9 (8): 1299-1310.
21	Levy, F. (1993). "Side effects of stimulant use." Journal of Paediatrics and Child Health 29 (4): 250-254.

부록 5. 기존 체계적 문헌고찰의 체계적 고찰에서 제외된 문헌 리스트

배제 사유

- 1 = 문헌 미확보 (n=5)
- 2 = 체계적 문헌 고찰 아님 (n=15)
- 3 = 성인 ADHD 포함 안됨 (n=5)
- 4 = Atomoxetine 혹은 methylphenidate 없음 (n=1)
- 5 = 영어 혹은 한글 아님 (n=2)
- 6 = 초록, 학회발표, 학위논문 (n=3)
- 7 = 기타 (n=8)

2차 선택/배제시 배제된 문헌 목록	사유
1 Cortese, S., P. Castelnau, et al. (2012). "Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders." Expert Review of Neurotherapeutics 12(4): 461-473.	3
2 Savill, N. and C. J. Bushe (2012). "A systematic review of the safety information contained within the Summaries of Product Characteristics of medications licensed in the United Kingdom for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. how does the safety prescribing advice compare with national guidance?" Child & Adolescent Psychiatry & Mental Health [Electronic Resource] 6(1): 2.	7
3 Hodgkins, P., M. Shaw, et al. (2012). "The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter?" CNS Drugs 26(3): 245-268.	7
4 Durell, T., L. Adler, et al. (2010). "Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults." Journal of Attention Disorders 13(4): 401-406.	2
5 Rostain, A. L. (2008). "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: evidence-based recommendations for management." Postgraduate Medicine 120(3): 27-38.	2
6 Lopez-Munoz, F., C. Alamo, et al. (2008). "A bibliometric study of international scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005." European Child & Adolescent Psychiatry 17(6): 381-391.	7
7 Davidson, M. A. (2008). "ADHD in adults: a review of the literature." Journal of Attention Disorders 11(6): 628-641.	2
8 Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2006). "Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis." Medgenmed [Computer File]: Medscape General Medicine 8(4): 4.	3
9 Steele, M., P. S. Jensen, et al. (2006). "Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: a new standard for the field?" Clinical Therapeutics 28(11): 1892-1908.	7
10 Gadow, K. D. and J. Sverd (2006). "Attention deficit hyperactivity disorder, chronic tic disorder, and methylphenidate." Advances in Neurology 99: 197-207.	2
11 Jin, C. and R. Schachar (2004). "Methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder secondary to traumatic brain injury: a critical appraisal of treatment studies." Cns Spectrums 9(3): 217-226.	3
12 Wilens, T. E., T. J. Spencer, et al. (2002). "A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Journal of Attention Disorders 5(4): 189-202.	7
13 Thurber, S. and C. E. Walker (1983). "Medication and hyperactivity: a meta-analysis." Journal of General Psychology 108(1st Half): 79-86.	2
14 (2011). "Drug and non-drug treatments for adults with ADHD." Drug and Therapeutics Bulletin 49 (11): 123.	2
15 Retz, W., P. Retz-Junginger, et al. (2011). "Pharmacological treatment of adult ADHD in Europe." World Journal of Biological Psychiatry 12 (SUPPL. 1): 89-94.	2

2차 선택/배제시 배제된 문헌 목록		사유
16	Guo, Y. J. and Y. L. Huang (2010). "The meta-analysis of tomoxetine hydrochloride in treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. [Chinese]." Chinese Journal of New Drugs 19 (1): 44-49.	5
17	Kosters, M., S. Weinmann, et al. (2010). "A meta-analysis of the effectiveness of methylphenidate in the treatment of adult ADHD." European Psychiatry. Conference: 18th European Congress of Psychiatry Munich Germany. Conference Start 20100227(20100302)	6
18	Faraone, S. V. (2009). "Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths." P and T 34 (12): 678-683+694.	3
19	Epstein, T., N. A. Patsopoulos, et al. (2009). "Methylphenidate for adults with attention deficit-hyperactivity disorder, a systematic review." Journal of Cancer Education Conference: Joint Annual Meeting for AACE, CPEN, and EACE 2009 International Cancer Education Conference Houston, TX United States. Conference Start: 20091015 Conference End: 20091017. Conference Publication: (var.pagings). 24: S341.	6
20	De Seixas, M. D. and U. Muller (2009). "Systematic review of national and international guidelines on ADHD." European Psychiatry Conference: 17th European Psychiatric Association, EPA Congress Lisbon Portugal. Conference Start: 20090124 Conference End: 20090128. Conference Publication: (var.pagings). 24: S395.	6
21	Sherwood, D. A. and J. A. Rey (2006). "Pharmacological agents for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder: A review of the literature." Journal of Pharmacy Practice 19 (6): 336-341.	2
22	Banaschewski, T., D. Coghill, et al. (2006). "Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline." European Child and Adolescent Psychiatry 15 (8): 476-495.	2
23	Matas, M. (2006). "Approach to attention deficit disorder in adults." Canadian Family Physician 52 (8): 961-964.	2
24	Sevecke, K., S. Battel, et al. (2006). "The effectiveness of atomoxetine in children, adolescents, and adults with ADHD. A systematic overview. [German]." Nervenarzt 77 (3): 294-308.	5
25	Asherson, P. (2005). "Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults." Expert Review of Neurotherapeutics 5 (4): 525-539.	2
26	Wilens, T. E. (2004). "Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, who is at risk, and treatment issues." Primary Psychiatry 11 (7): 63-70.	2
27	Leibson, C. L. and K. H. Long (2003). "Economic Implications of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder for Healthcare Systems." PharmacoEconomics 21 (17): 1239-1262.	7
28	(2003). "Long-term safety of methylphenidate in the treatment of ADHD: Dispelling the myths and misconceptions about stimulant therapy abuse. CME posttest." Journal of Clinical Psychiatry 64 (SUPPL. 11): 24-25.	2
29	Wilens, T. E., S. V. Faraone, et al. (2003). "Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature." Pediatrics 111 (1): 179-185.	7
30	Palumbo, D., T. Spencer, et al. (2004). "Emergence of tics in children with ADHD: Impact of once-daily OROS methylphenidate therapy." Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 14 (2): 185-194.	3
31	Schachar, R., A. R. Jada, et al. (2002). "Attention-deficit hyperactivity disorder: Critical appraisal of extended treatment studies." Canadian Journal of Psychiatry 47 (4): 337-348.	4

2차 선택/배제시 배제된 문헌 목록		사유
32	Jadam, A. R., L. Booker, et al. (1999). "The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: An annotated bibliography and critical appraisal of published systematic reviews and metaanalyses." <i>Canadian Journal of Psychiatry</i> 44 (10): 1025-1035.	7
33	Levy, F. (1993). "Side effects of stimulant use." <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> 29 (4): 250-254.	2
34	Yoo, H. J., S. J. Yang, et al. (2007). "The Korean Practice Parameter for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder(III): Pharmacologic Treatment." <i>J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 18(1): 16-25.	2
35	Meszaros, A., P. Czobor, et al. (2007). "[Pharmacotherapy of adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review]." <i>Psychiatria Hungarica</i> 22(4): 259-270.	1
36	Brummer, D., A. Ludolph, et al. (2010). "Pharmacotherapy of ADHD in adults. [German]." <i>Nervenheilkunde</i> 29 (1-2): 38-42.	1
37	Banaschewski, T., D. Coghill, et al. (2008). "Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - A systematic review and European treatment guidelines. Part 2: A quantitative evaluation of long-acting medications. [German]." <i>Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie</i> 36 (2): 97-107.	1
38	Mohammadi, M. R. and S. Akhondzadeh (2007). "Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder: Nonstimulant medication approaches." <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 7 (2): 195-201.	1
39	Dowson, J. H. (2006). "Pharmacological treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults." <i>Current Psychiatry Reviews</i> 2 (3): 317-331.	1

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

부록 6. 새로운 체계적 문헌고찰에서 최종 선정된 문헌 (39편)

6-1. Atomoxetine

1	Adler, L. A., T. J. Spencer, et al. (2008). "Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD." <i>Journal of Attention Disorders</i> 11(6): 720-727.
2	Adler, L. A., T. Spencer, et al. (2009). "Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial." <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 29(1): 44-50.
3	Brown, T. E., J. Holdnack, et al. (2011). "Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD." <i>Journal of Attention Disorders</i> 15(2): 130-138.
4	Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2005). "Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology</i> 15(4): 664-670.
5	Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2005). "Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis." <i>Behavioral & Brain Functions [Electronic Resource]: BBF</i> 1: 16.
6	Kay, G. G., M. A. Michaels, et al. (2009). "Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine." <i>Journal of Attention Disorders</i> 12(4): 316-329.
7	Matza, L. S., J. A. Johnston, et al. (2007). "Responsiveness of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Quality of Life Scale (AAQoL)." <i>Quality of Life Research</i> 16(9): 1511-1520.
8	Michelson, D., L. Adler, et al. (2003). "Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies." <i>Biological Psychiatry</i> 53(2): 112-120.
9	Sutherland, S. M., L. A. Adler, et al. (2012). "An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupropion, or placebo in adults with ADHD." <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 73(4): 445-450.
10	Wernicke, J. F., L. Adler, et al. (2004). "Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment." <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 24(1): 30-35.
11	Wietecha, L., J. Young, et al. (2012). "Atomoxetine Once Daily for 24 Weeks in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of Treatment on Family Functioning." <i>Clinical Neuropharmacology</i> 35(3): 125-133.
12	Young, J. L., E. Sarkis, et al. (2011). "Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Clinical Neuropharmacology</i> 34(2): 51-60.

6-2. Methylphenidate

-
- 1 Adler, L. A., B. Zimmerman, et al. (2009). "Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29(3): 239-247.
-
- 2 Agay, N., E. Yechiam, et al. (2010). "Non-specific effects of methylphenidate (Ritalin) on cognitive ability and decision-making of ADHD and healthy adults." *Psychopharmacology* 210(4): 511-519.
-
- 3 Barkley, R. A., K. R. Murphy, et al. (2005). "Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of Safety Research* 36(2): 121-131.
-
- 4 Biederman, J., E. Mick, et al. (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. [Erratum appears in *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 15;61(12):1402]." *Biological Psychiatry* 59(9): 829-835.
-
- 5 Biederman, J., E. Mick, et al. (2010). "A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30(5): 549-553.
-
- 6 Biederman, J., E. Mick, et al. (2011). "Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD." *European Neuropsychopharmacology* 21(7): 508-515.
-
- 7 Boonstra, A. M., J. J. S. Kooij, et al. (2005). "Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD?" *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society* 27(3): 278-298.
-
- 8 Boonstra, A. M., J. J. S. Kooij, et al. (2007). "Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate." *Sleep* 30(4): 433-442.
-
- 9 Bouffard, R., L. Hechtman, et al. (2003). "The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder." *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie* 48(8): 546-554.
-
- 10 Buitelaar, J. K., J. J. S. Kooij, et al. (2011). "Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS methylphenidate." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (2): 554-560.
-
- 11 Buitelaar, J. K., M. Casas, et al. (2012). "Functional improvement and correlations with symptomatic improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder receiving long-acting methylphenidate." *Psychological Medicine* 42(1): 195-204.
-
- 12 Dorrego, M. F., L. Canevaro, et al. (2002). "A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings." *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 14(3): 289-295.
-

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

13 Ginsberg, Y. and N. Lindefors (2012). "Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension." *British Journal of Psychiatry* 200(1): 68-73.

14 Jain, U., L. Hechtman, et al. (2007). "Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study." *Journal of Clinical Psychiatry* 68(2): 268-277.

15 Konstenius, M., N. Jayaram-Lindstrom, et al. (2010). "Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study." *Drug & Alcohol Dependence* 108(1-2): 130-133.

16 Kooij, J. J. S., H. Burger, et al. (2004). "Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial." *Psychological Medicine* 34(6): 973-982.

17 Kuperman, S., P. J. Perry, et al. (2001). "Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults." *Annals of Clinical Psychiatry* 13(3): 129-134.

18 Medori, R., J. A. Ramos-Quiroga, et al. (2008). "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biological Psychiatry* 63 (10): 981-989.

19 Reimherr, F. W., E. D. Williams, et al. (2007). "A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder." *Journal of Clinical Psychiatry* 68(1): 93-101.

20 Retz, W., M. Rosler, et al. (2012). "Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate." *World Journal of Biological Psychiatry* 13 (1): 48-59.

21 Rosler, M., R. Fischer, et al. (2009). "A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.[Erratum appears in *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Sep;259(6):368]." *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 259(2): 120-129.

22 Rosler, M., W. Retz, et al. (2010). "Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD." *World Journal of Biological Psychiatry* 11(5): 709-718.

23 Spencer, T., J. Biederman, et al. (2005). "A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 57(5): 456-463.

24 Tenenbaum, S., J. C. Paull, et al. (2002). "An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)." *Journal of Attention Disorders* 6(2): 49-60.

25 Turner, D. C., A. D. Blackwell, et al. (2005). "Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Psychopharmacology* 178(2-3): 286-295.

Verster, J. C., E. M. Bekker, et al. (2008). "Methylphenidate significantly improves driving
26 performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover
trial." *Journal of Psychopharmacology* 22(3): 230-237.

6-3. Atomoxetine and Methylphenidate

Weisler, R. H., G. J. Pandina, et al. (2012). "Randomized clinical study of a histamine h(3)
1 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder."
CNS Drugs 26(5): 421-434.

부록 7. 새로운 체계적 문헌고찰에서 배제된 문헌

배제 사유

- 1 = 문헌 미확보 (n=4)
- 2 = 대상환자 아님 (n=20)
- 3 = RCT 아님 (n=8)
- 4 = Atomoxetine 혹은 methylphenidate 아님 (n=1)
- 5 = 효과를 추정하는 임상지표 없음 (n=6)
- 6 = patch제 (n=2)
- 7 = 진단기준이 DSM-III (n=5)
- 8 = 기타 (n=3)

	새로운 체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색 배제문헌	사유
1	Biederman, J., E. Mick, et al. (2012). "Is response to OROS-methylphenidate treatment moderated by treatment with antidepressants or psychiatric comorbidity? A secondary analysis from a large randomized double blind study of adults with ADHD." <i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i> 18(2): 126-132.	2
2	Retz, W., M. Rosler, et al. (2012). "Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate." <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> 13(1): 48-59.	1
3	Wilens, T. E., L. A. Adler, et al. (2011). "Correlates of alcohol use in adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders: exploratory analysis of a placebo-controlled trial of atomoxetine." <i>Current Medical Research & Opinion</i> 27(12): 2309-2320.	2
4	Covey, L. S., M.-C. Hu, et al. (2011). "Divergence by ADHD subtype in smoking cessation response to OROS-methylphenidate." <i>Nicotine & Tobacco Research</i> 13(10): 1003-1008.	2
5	Covey, L. S., M.-C. Hu, et al. (2011). "An exploration of site effects in a multisite trial of OROS-methylphenidate for smokers with attention deficit/hyperactivity disorder." <i>American Journal of Drug & Alcohol Abuse</i> 37(5): 392-399.	2
6	Marchant, B. K., F. W. Reimherr, et al. (2011). "Methylphenidate transdermal system in adult ADHD and impact on emotional and oppositional symptoms." <i>Journal of Attention Disorders</i> 15(4): 295-304.	6
7	Winhusen, T. M., E. C. Somoza, et al. (2010). "Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 71(12): 1680-1688.	2
8	McRae-Clark, A. L., R. E. Carter, et al. (2010). "A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder." <i>American Journal on Addictions</i> 19(6): 481-489.	2
9	Verster, J. C., E. M. Bekker, et al. (2010). "Methylphenidate significantly improves declarative memory functioning of adults with ADHD." <i>Psychopharmacology</i> 212(2): 277-281.	8
10	Covey, L. S., M.-C. Hu, et al. (2010). "OROS-methylphenidate or placebo for adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder: racial/ethnic differences." <i>Drug & Alcohol Dependence</i> 110(1-2): 156-159.	2

새로운 체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색 배제문헌		사유
11	Kollins, S. H., J. English, et al. (2009). "Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." <i>Psychopharmacology</i> 204(1): 73-83.	5
12	Overtoom, C. C. E., E. M. Bekker, et al. (2009). "Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Biological Psychiatry</i> 65(7): 614-619.	5
13	Adler, L. A., M. Liebowitz, et al. (2009). "Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder." <i>Depression & Anxiety</i> 26(3): 212-221.	2
14	Adler, L. A., S. V. Faraone, et al. (2008). "The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults." <i>Journal of Attention Disorders</i> 11(6): 711-719.	3
15	Bush, G., T. J. Spencer, et al. (2008). "Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task." <i>Archives of General Psychiatry</i> 65(1): 102-114.	5
16	Chamberlain, S. R., N. Del Campo, et al. (2007). "Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder." <i>Biological Psychiatry</i> 62(9): 977-984.	5
17	Spencer, T. J., S. V. Faraone, et al. (2006). "Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity." <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 67(3): 415-420.	5
18	Levin, F. R., S. M. Evans, et al. (2006). "Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo." <i>Drug & Alcohol Dependence</i> 81(2): 137-148.	5
19	Carpentier, P. J., C. A. J. de Jong, et al. (2005). "A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders." <i>Addiction</i> 100(12): 1868-1874.	2
20	Wilens, T. E., P. G. Hammerness, et al. (2005). "Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 66(2): 253-259.	3
21	Spencer, T., J. Biederman, et al. (2004). "Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Psychiatric Clinics of North America</i> 27(2): 361-372.	3
22	Cox, D. J., R. L. Merkel, et al. (2004). "Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study." <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 43(3): 269-275.	2
23	Aron, A. R., J. H. Dowson, et al. (2003). "Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Biological Psychiatry</i> 54(12): 1465-1468.	3
24	Bailey, K. P. (2003). "Pharmacological treatments for ADHD and the novel agent atomoxetine." <i>Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services</i> 41(8): 12-17.	3
25	(2003). "Atomoxetine (strattera) for ADHD." <i>Medical Letter on Drugs & Therapeutics</i> 45(1149): 11-12.	3
26	Levin, E. D., C. K. Conners, et al. (2001). "Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder." <i>Experimental & Clinical Psychopharmacology</i> 9(1): 83-90.	2

새로운 체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색 배제문헌		사유
27	Cox, D. J., R. L. Merkel, et al. (2000). "Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial." <i>Journal of Nervous & Mental Disease</i> 188(4): 230-234.	3
28	Spencer, T., J. Biederman, et al. (1998). "Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder." <i>American Journal of Psychiatry</i> 155(5): 693-695.	7
29	Conners, C. K., E. D. Levin, et al. (1996). "Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." <i>Psychopharmacology Bulletin</i> 32(1): 67-73.	2
30	Spencer, T., T. Wilens, et al. (1995). "A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder." <i>Archives of General Psychiatry</i> 52(6): 434-443.	7
31	Wender, P. H., F. W. Reimherr, et al. (1985). "A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults." <i>American Journal of Psychiatry</i> 142(5): 547-552.	7
32	Mattes, J. A., L. Boswell, et al. (1984). "Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults." <i>Archives of General Psychiatry</i> 41(11): 1059-1063.	7
33	Reimherr, F. W., P. H. Wender, et al. (1984). "Cerebrospinal fluid homovanillic acid and 5-hydroxy-indoleacetic acid in adults with attention deficit disorder, residual type." <i>Psychiatry Research</i> 11(1): 71-78.	2
34	Cox, D. J., M. Davis, et al. (2012). "Long-acting methylphenidate reduces collision rates of young adult drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 32 (2): 225-230.	6
35	Covey, L. S., M. C. Hu, et al. (2011). "Divergence by ADHD subtype in smoking cessation response to OROS-methylphenidate." <i>Nicotine and Tobacco Research</i> 13 (10): 1003-1008.	2
36	Covey, L. S., M. C. Hu, et al. (2011). "An exploration of site effects in a multisite trial of OROS-methylphenidate for smokers with attention deficit/hyperactivity disorder." <i>American Journal of Drug and Alcohol Abuse</i> 37 (5): 392-399.	2
37	Gehricke, J. G., N. Hong, et al. (2011). "ADHD medication reduces cotinine levels and withdrawal in smokers with ADHD." <i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i> 98 (3): 485-491.	2
38	Adler, L. A., F. Guida, et al. (2010). "Open label pilot study of atomoxetine in adults with ADHD and substance use disorder." <i>Journal of Dual Diagnosis</i> 6 (3-4): 196-207.	2
39	Lall, A. S. and R. Averbuch (2010). "Once-daily atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults." <i>Current Psychiatry Reports</i> 12 (5): 363-365.	7
40	Adler, L. A., T. Spencer, et al. (2009). "Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD." <i>Journal of Attention Disorders</i> 12 (5): 449-459.	4
41	Wilens, T. E., L. A. Adler, et al. (2008). "Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders." <i>Drug and Alcohol Dependence</i> 96 (1-2): 145-154.	2
42	Wernicke, J. F., D. Faries, et al. (2003). "Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults." <i>Drug Safety</i> 26 (10): 729-740.	3

새로운 체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색 배제문헌		사유
43	Schubiner, H., K. K. Saules, et al. (2002). "Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence." <i>Experimental and Clinical Psychopharmacology</i> 10 (3): 286-294.	2
44	Lee, J. B. and H. B. Park (1993). "The comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and the effect of methylphenidate on it." <i>Yeungnam Univ J Med</i> 10(1): 166-178.	2
45	Adler, L. A., V. K. Sutton, et al. (2006). "Quality of life assessment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine." <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 26(6): 648-652.	8
46	Adler, L., A. Dietrich, et al. (2006). "Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD." <i>Annals of Clinical Psychiatry</i> 18(2): 107-113.	8
47	Biederman, J. and T. Spencer (2002). "Methylphenidate in treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Journal of Attention Disorders</i> 6(Supp1): S-101-S-107.	1
48	Eaton, S. R. (2001). "Adult ADHD and anxiety: Neuropsychological and STAI responses to methylphenidate treatment." <i>Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering</i> 61(7-B): 3839.	1
49	Alioto, A. (1999). "The effects of methylphenidate on aggressive behavior in adults with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptomatology." <i>Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering</i> 60(1-B): 0356.	1

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

부록 8. 최종 선정된 Atomoxetine 연구의 특성

Adler(2008)	
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled 사이트 수(국가) : 22개 outpatient clinics(미국)
Participants	전체 N수 : 410명 평균 연령: 36.7세 (atomoxetine군 37.1세; placebo군 36.0세) 남/녀 : 240명/170명 ADHD type : Inattentive 127명, hyperactive-impulsive 2명, combined 280명 진단기준 : DSM-IV-TR 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> • 18~50세 • CGI-S에서 4점 이상 • 연구 참여 전 6개월 동안 최소 1주에 20시간 이상 일한 사람, • 무작위화 최소 1주 전까지 신경정신적 약물 복용을 전혀 하지 않은 환자 배제기준 : <ul style="list-style-type: none"> • 현재 주요 우울증, 불안장애, 알콜 및 약물 중독, 양극성 장애 또는 정신질환의 병력을 가진 사람 • atomoxetine의 부작용이나 과거/현재 고혈압, 뇌 병변 및 간질 장애 등
Interventions	두 그룹 1. atomoxetine 85.2(40~100)mg/d (271명) 2. placebo (139명) 연구 기간 : 6개월. 이후 open-label로 4개월 연장
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Endicott Work Productivity Scale(EWPS) • Adult ADHD Quality of Life Measure(AAQoL) • Driving Behavior Survey(DBS) • Conners Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale(CAARS-Inv:SV, CAARS-O:SV, CAARS-S:SV) • Treatment-emergent adverse events (TEAEs)
Results	<ul style="list-style-type: none"> • EWPS, DBS, CAARS-Inv:SV, CAARS-O:SV, CGI-I : 두 군간 차이 없음 • AAQoL, CAARS-S:SV : atomoxetine 군이 더 좋아짐 • TEAEs : 오심, 구갈, 피곤/불면, 식욕저하, 변비, 발기부전 등 atomoxetine 군에서 더 많이 발생. 그러나 TEAEs로 인해 중단된 경우는 두 군간 차이 없음
Adverse	5% 이상의 atomoxetine환자에서 오심, 입마름, 피곤 또는 불면증, 식욕 감퇴,

events	변비, 발기부전, 소변 지체 등 나타남	
Conclusion	성인 ADHD환자에서 atomoxetine치료군은 질환특이적 QoL에 대한 기능 평가에서 placebo군에 비해 유의한 향상을 보임	
Notes	Funding : Lilly Research Laboratories	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assign 되었다는 내용만 있음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	언급없음(LOCF라고 했으나 최종 분석자수 언급없음)
선택적 보고	낮음	ASRS, CAARS 등 평가함

Alder(2009)	
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled 사이트 수(국가) : 21개 outpatients sites(미국)
Participants	전체 N수 : 501명 평균 연령 : 37.6세 남/녀 : 250명/251명 ADHD type : 72%가 combined type 진단기준 : DSM-IV-TR. Adult ADHD Clinician Diagnostic Scale version 1.2 포함기준 : 18~54세, CGI-ADHD-S가 4점 이상, AISRS 증상점수가 첫 번째와 두 번째 방문시 25% 이상 차이가 나지 않는 경우 제외기준 : 주요 우울증, 불안장애, 양극성 장애 또는 psychotic disorder가 있는 경우, ADHD stimulant와 bupriopion, 또는 nonstimulant 약물치료에 반응하지 않는 경우도 제외함
Interventions	두 그룹 1. Atomoxetine 84.5(25~80) mg/day (250명) 2. placebo (251명) 연구 기간 : 6개월
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale(AISRS) Conners' Adult ADHD Rating Scale-Investigator Rated:Screening version evening index total score(CAARS-Inv:SV) CGI-ADHD-S

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<ul style="list-style-type: none"> • Adult ADHD Quality of Life Scale(AAQOL) • Adverse events 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • AISRS, CAARS-Inv:SV, CGI-ADHD-S, AAQOL : 10주와 6개월에서 atomoxetine이 placebo 보다 효과가 좋음 	
Adverse events	(10주) 오심, 입마름, 피곤, 식욕저하, 소변 지체, 발기부전 등 (6개월) 위의 6개 증상 및 체중감소로 인한 dizziness	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • 오전에 한번 복용하는 Atomoxetine은 성인 ADHD에서 효과가 있으며 오후까지 효과가 지속됨 • adverse event는 기존 연구들과 비슷함 	
Notes	Funding : Eli Lilly and Company	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	A computer algorithm generated randomization numbers to blindly assign patients to study drug or placebo in a 1:1 fashion at the site level.
배정순서 은폐	낮음	These randomization numbers were made available to the investigative site via a telephone Interactive Voice Response System, and the treatment assignments were not unblinded until after the database was locked.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Patients took the blinded study drug QD in the morning... patients who completed the screening and double-blind phases of the trial participated...
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	LOCF
선택적 보고	낮음	AISRS 평가함

Brown(2011)	
Methods	<p>연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial</p> <p>사이트 수(국가) : 21개 기관(미국)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 501명</p> <p>평균 연령 : 37.55세</p> <p>남/녀 : 254명/247명</p> <p>ADHD type :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine군 - combined (72.4%), Inattentive(26.4%), Hyperactive/Impulsive(1.2%) • Placebo군 - combined (71.7%), Inattentive(26.7%),

	Hyperactive/Impulsive(1.6%) 포함기준 : DSM-IV-TR로 ADHD의 진단을 받은 18세~54세 사이의 성인 남녀 (Adult ADHD Clinician Diagnostic Scale version 사용)	
Interventions	두 그룹 1. atomoxetine 83.9(25-100)mg/day (250명) 2. placebo (251명) 연구 기간: 6개월	
Outcomes	• Brown Attention-Deficit Disorder Scale (BADDs)* for Adults	
Results	• atomoxetine군이 placebo군보다 유의하게 증상을 보였음 • BADDs의 모든 5개의 증상분류군의 cluster scores에서 통계적으로 유의한 증상을 보임	
Adverse events	오심, 입마름, 피곤, 식욕감퇴, 어지러움, 소변주저, 발기부전	
Conclusion	• 하루에 한번 복용하는 atomoxetine은 성인 ADHD 환자에서 BADDs로 평가하는 기능적 장애를 개선할 수 있다.	
Notes	Funding : Lilly USA, LLC	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Computer algorithm-generated randomization numbers were used
배정순서 은폐	낮음	This information was made available to theinvestigative site via a telephone Interactive Voice Response System (IVRS) and the treatment assignments were not unblinded until after the database was locked
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	The blinded study drug was dispensed at Visit 2 withinstructions to begin dosing the next morning.
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	LOCF라고 하였으나 분석을 그렇게 하지 않았고 분석에서 결측치 언급없음
선택적 보고	높음	primary outcome은 AISRS이나 result에는 없음

Faraone(2005)	
Methods	연구 디자인 : double-blind, placebo-controlled, parallel study 사이트 수(국가) : 다수(미국)
Participants	전체 N수 : 536명 평균 연령 : NR 남/녀 : NR

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	ADHD type : NR 포함기준 : • DSM-IV ADHD 기준을 만족하는 성인 • 적어도 moderate한 증상이 있어야 하며, 진단은 second reporter에 의해 현재 증상 또는 어린시절의 증상이 입증되어야 함 제외기준 : • Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)를 통해, Axis I disorder로 진단되는 경우 • 심각한 의학적 질환 또는 습관적 substance abuse환자	
Interventions	두 그룹 1. Atomoxetine 하루 두 번 60mg/d (남은 증상이 있는 환자의 경우 복용 후 2주 시점에서 90mg/d, 4주 시점에서 120mg/d로 증량) 2. Placebo 연구 기간: 10주	
Outcomes	Stroop score (word task, color task, color-word task)	
Results	• Atomoxetine에 의한 인지 하락의 증거가 없음 • Atomoxetine의 복용은 Stroop color-word score의 개선과 관계가 있었음	
Conclusion	Atomoxetine에 의한 인지 하락의 부재와 개선된 증상 점수는 atomoxetine의 안전성과 성인 ADHD 환자의 장애 요인의 개선 가능성을 지지한다.	
Notes	Funding : Eli Lilly	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
불충분한 결과자료	불확실	baseline, endpoint에서 결과를 얻었던 사람만 대상으로 결과를 보여줌
선택적 보고	불확실	일반적인 outcome 아님

Faraone(2005)		
Methods	연구 디자인 : two double-blind, placebo-controlled, parallel design studies 사이트 수(국가) : 연구1 17개 기관(북아메리카), 연구2 14개 기관 (북아메리카)	
Participants	전체 N수: 연구1 280명; 연구2 256명 평균 연령: NR	

	남/녀 : NR ADHD type : NR 포함기준: DSM-IV ADHD 진단기준에 맞는 성인 배제기준: 심각한 의학적 질환이나 습관성 약물 중독 등 다른 동반질환 Axis-I 장애가 있는 환자들은 제외됨	
Interventions	연구1 두 그룹 1. Atomoxetine 60-120mg/d(133명) 2. Placebo (134명) 연구2 두 그룹 1. Atomoxetine 60-120mg/d(124명) 2. Placebo (124명) 연구 기간: 10주	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS • CGI 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine 치료군은 placebo군 보다 현저하게 ADHD 증상의 감소를 보였음. • Atomoxetine은 대부분 증상의 악화를 예방하였음 	
Adverse events	NR	
Conclusion	atomoxetine이 성인들의 ADHD 치료에 유효함	
Notes	Funding : Eli Lilly	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	Patients who maintained the initial severity criteria required for study entry were randomized to receive atomoxetine or placebo for a 10-week period
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	중재를 끝까지 완료한 사람만 대상으로 결과를 보여줌, 그러나 그 차이는 유의하지 않다고만 표현함
선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 나타남
Kay(2009)		
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (2개의 코호트) 사이트 수(국가) : 1개 기관 (미국)	

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Participants	<p>전체 N수 : 35명</p> <p>평균 연령 : 22.3세</p> <p>남/녀 : 코호트1 17/2, 코호트2 14/2</p> <p>ADHD type : NR</p> <p>진단기준 : DSM-IV-TR</p> <p>포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19~25세 • ADHD Rating Scale(ADHD-RS) 24점 이상 • Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence 89점 이상 <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 임신부나 수유부 • 약물중독, 24시간 내의 알콜 섭취 • 심장 이상, 유의한 증상이 동반되는 정신질환 • MAS XR에 알려지나 부작용이 있는 사람, amphetamines or atomoxetine에 반응이 없는 사람 • 2년 이내 적어도 한번 간질, 틱 장애, 뚜렛증후군, 갑상선 이상, 녹내장, 만성 알러지 비염 및 감기, ADHD 약물치료에 순진한 환자들
Interventions	<p>두 개 cohort, 네 개 그룹</p> <p>코호트1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mixed amphetamine salts-extended release(MAS XR) 20~50mg/d-placebo (9명) 2. placebo-MAS XR 20~50mg/d (10명) <p>코호트2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. atomoxetine 40~80mg/d-placebo (8명) 2. placebo-atomoxetine 40~80mg/d (8명) <p>연구 기간 : 6주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Driving Safety Score(DSS) • Simulated Driving Performance(STISIMTM) • ADHD-RS • CGI-Improvement • CGI-Severity • Adverse events
Adverse events	<p>코호트1 : 식욕부진, 체중감소, 입마름, 불면증, 이갈이; 감기 같은 증상이 있는 환자는 약물중단 시킴</p> <p>코호트2 : 오심, 상부 복부 통증, 입마름, 갈증, 식욕부진, 두통, 졸림; 불면증, 성범, 안절부절 못함을 나타내는 환자는 약물중단 시킴</p>

Results	코호트2에서 • DSS, ADHD-RS, CGI-I : atomoxetine과 placebo 간 차이 없음 • treatment-emergent adverse events(TEAE's)은 atomoxetine을 받은 군에서 더 높게 나타남	
Conclusion	atomoxetine은 젊은 성인의 모의 주행 실험에서 효과가 없었다. (MAS XR은 효과가 있음)	
Notes	Funding : Shire Pharmaceuticals Inc	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Patients who maintained the initial severity criteria required for study entry were randomized to receive atomoxetine or placebo for a 10-week period
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	중재를 끝까지 완료한 사람만 대상으로 결과를 보여줌, 그러나 그 차이는 유의하지 않다고만 표현함
선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 나타남
기타	높음	no washout period occurred

Matza(2007)	
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled trial 사이트 수(국가) : NR
Participants	전체 N수 : 328명 평균 연령 : 36.9(SD 8.2) 남/녀 : 193명(58.8%)/135명(41.2%) ADHD type: NR 포함기준 : • 성인 ADHD 진단기준 DSM-IV-TR를 만족하면서 어린시절 ADHD 진단 병력이 있는 환자, 또한 required to have a Clinical Global Impressions-ADHD Severity (CGI-ADHD-S) score가 4 이상 • 18-50세 사이 • 적어도 6개월 이상, 일주일에 20시간 이상 유급근로하는 환자
Interventions	두 그룹 1. Atomoxetine 40-100 mg (208명)

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	2. Placebo (120명) 연구 기간 : 8주	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Adult ADHD Quality of Life Measure (AAQoL) • Conners'Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating • Scale-Self Report: Screening Version (CAARS-Self) • Endicott Work Productivity Scale (EWPS) • SF-36 • Clinical Global Impressions-ADHD Improvement (CGI-ADHD-I) • Clinical Global Impressions-ADHD Severity (CGI-ADHD-S) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine군에서 baseline과 약물 복용 후 8주가 지났을 때, 모든 AAQoL scales은 유의하게 개선 • AAQoL 점수 변화는 CGI-ADHD-S, EWPS, CAARS의 변화에 유의한 관련이 있음 • AAQoL 점수 변화는 증상 개선의 다양한 수준에 따라 유의하게 차이가 있었음 • AAQoL effect sizes는 SF-36로 측정된 effect size보다 큼 	
Conclusion	AAQoL는 ADHD 증상 변화에 반응을 보이며 성인 ADHD 환자 치료에서 결과를 측정하는 데에 유용하다.	
Notes	Funding: Eli Lilly and Company 비고: AAQoL에 대한 t-test와 effect size는 placebo군에서는 계산하지 않았음	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomized라는 표현만 있음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	placebo 군 값이 없음
선택적 보고	낮음	일반적인 outcome 사용

Michelson(2003)		
Methods	연구 디자인 : parallel (identical randomized, double-blind, placebo-controlled studies) 사이트 수(국가) : 31개 기관(study1; 17, study2; 14)(북아메리카)	
Participants	공통 • 진단기준 : DSM-IV	

	<ul style="list-style-type: none"> • 포함기준 : moderate 이상의 증상이 현재 있거나 유년기에 있었던 환자 대상 • 제외기준 <ul style="list-style-type: none"> - 현재 심각한 우울증 또는 불안 장애가 있거나 현재 또는 과거에 조울증이나 정신질환이 있거나 있었던 환자 - DSM-IV 기준으로 알콜 중독환자, 연구기간에 약물 남용 환자 <p>study1 전체 N수 : 280명 평균 연령 : placebo군 40.3세(SD 11.6); Atomoxetine군 40.2세(SD 11.7) 남/녀 : 178명/102명(placebo군 87명/52명, Atomoxetine군 91명/50명) ADHD type : ADHD combined, inattention, hyperactive/impulsive</p> <p>study2 전체 N수 : 256명 평균 연령 : placebo군 41.2세(SD 11.2); Atomoxetine군 43.0세(SD 10.3) 남/녀 : 170명/86명(placebo군 87명/40명, Atomoxetine군 83명/46명) ADHD type : ADHD combined, inattention, hyperactive/impulsive</p>
Interventions	<p>study1 두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atomoxetine 60-120mg/day 2. placebo <p>study2 두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atomoxetine 60-120mg/day 2. placebo <p>연구기간 : 10주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS-INV ; Total ADHD Symptom Score • CAARS-Self (T Scores) ; Total ADHD Symptom Score • Sheehan Disability ; Total, work life, family life, social life
Results	<p>study 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAARS-INV : atomoxetine이 placebo보다 효과가 있었음 (p=0.005) • CAARS-Self : atomoxetine이 placebo보다 효과가 있었음 (p=0.002) • Sheehan Disability : atomoxetine이 placebo보다 효과가 있었음 (p=0.022) <p>study 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAARS-INV : atomoxetine이 placebo보다 효과가 있었음 (p=0.002)

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS-Self : atomoxetine이 placebo보다 효과가 있었음 ($p=0.008$) • Sheehan Disability : atomoxetine의 효과가 placebo와 차이가 없었음 ($p=0.589$) 	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 구갈, 불면증, 오심, 식욕감소, 변비, 성욕감소, 어지러움, 발기부전, 어지럼증, 발한의 부작용은 atomoxetine군에서 유의하게 자주 나타났으며, 언급된 부작용들은 atomoxetine군에서 적어도 5% 이상 발생 	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine은 성인 ADHD 치료에 효과적인 것으로 나타남 • 오용의 잠재성이 없는 것은 많은 환자에게 이익이 될 것 	
Notes	Funding : Eli Lilly and Company	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Patients were randomized according to computer-generated treatment codes obtained from an interactive voice-response system
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Study drug materials for both treatment groups were identical in appearance.
결과평가에 대한 눈가림	불확실	(modified double blind, because efficacy raters were blind to the protocol, but others at the investigative sites were not).
불충분한 결과자료	불확실	Results were analyzed on an intent-to-treat basis; If more than one item of a subscale was missing, the score for the subscale (and the total score) was also considered missing. If only a single item was missing, the mean score for all other items in the subscale was imputed as the score for the missing item.Secondary efficacy analyses and safety analysis of continuous measures were performed using a last observation carried forward (LOCF) approach to compare mean change values from baseline to end point using an analysis of variance (ANOVA).
선택적 보고	낮음	CAARS, CGI-S, WRAADDS, HDRS 나타남

Sutherland(2010)	
Methods	<p>연구디자인 : Randomized, 3-arm, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>사이트 수(국가) : 8개 기관(미국)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 241명</p> <p>평균 연령 37세</p>

	남/녀 : 남성 59% ADHD type : NR 포함기준: • ADHD 진단(DSM-IV-TR)을 받은 18~60세 사이의 성인 • AISRS 24점 이상, HARS 15점 미만, MADRS 20점 미만	
Interventions	세 그룹 1. Atomoxetine bid 및 bupironeid (97명) 39.6±6.0mg/d(1-2주), 74.4±12.9mg/d(3-4주), 90.7±20.9mg/d(5-7주) 2. Atomoxetine bid (97명) 39.1±6.1mg/d(1-2주), 74.6±9.6mg/d(3-4주), 89.7±21.6mg/d(5-7주) 3. Placebo (47명) ※ atomoxetine 40-100mg/d, bupirone 15-45mg/d 연구기간: 8주	
Outcomes	• adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) • CGI-S	
Results	• 11주부터 7주까지 모든 시간 측정값에서 atomoxetine-bupirone 그룹이 placebo 그룹보다 AISRS 점수의 감소치가 유의하게 높았으나(평균차이=-4.8, p=.001), 감소치의 차이가 통계적으로 유의하게 높았던 것은 4주째부터였음	
Adverse events	• placebo 그룹보다 두 그룹에서 불면이 많이 나타남. 졸림, 어지러움, 오심, 입마름, 두통, 무력증이 atomoxetine-bupirone 그룹에서 20%이상에서 나타나고, atomoxetine 그룹에서는 무력증, 두통, 입마름, 오심 등이 20%이상에서 나타남	
Conclusion	• 이 연구에서는 atomoxetine 단독과 비교하였을 때 atomoxetine과 bupirone의 병용요법이 우세한 유효성을 나타내고 있지는 않으나, 대부분의 시점에서 측정된 실제적 유효성 측정치의 효과가 숫자적 측면에서 보았을 때, 성인 ADHD 환자에게 약제 병합효과가 어느 정도 있을 것으로 보임. • 이 효과는 3~4주 동안 임상적으로 유의한 효과가 있었으나, 그 이상에서는 효과가 덜한 것으로 사료됨	
Notes	Funding : Pfizer Global Research and Development, New London, Connecticut	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	241 adults with ADHD were randomly assigned in a 2:2:1 ratio
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	Intent-to-treat population was based on 241 participants

선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 나타남
--------	----	-----------------------------

Weisler(2012)	
Methods	<p>연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre study</p> <p>사이트 수(국가) : 37개 기관(미국)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 422</p> <p>평균 연령 : (18-55세)</p> <p>남/녀 : 241/181</p> <p>ADHD type : 정보 없으면 NR</p> <p>포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV (CAADID) 기준에 따른 ADHD 환자 • 스크리닝과 baseline에서 CGI-S 점수가 4점 이상인 환자 • baseline에서 성별 및 연령에 따라 SAARS-S:SV 점수가 다음 이상인 경우: 18-39세 남성 \geq 26, 여성 \geq 32; 40세 이상 남성 \geq 29, 여성 \geq 27 women <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, borderline personality disorder, or eating disorder 중 하나의 질병이 있는 경우 • 스크리닝 이전 3개월 이내에 mood stabilizer, antipsychotic, antidepressant or anxiolytic 등을 복용한 경우 • 자살시도 경험이 있거나 현재 자살 생각 또는 자살 행동을 보인 경우 • 스크리닝 이전 6개월 이내에 알콜 또는 니코틴, 카페인 등 물질 장애가 있었던 경우 • 정신지체로 알려졌거나 또는 의심되는 경우 • psychostimulant 치료제나 atomoxetine 또는 methylphenidate에 반응하지 않았던 과거력이 있는 경우
Interventions	<p>여섯 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo (74명) 2. Bavisant 1mg/d (71) 3. Bavisant 3mg/d (70) 4. Bavisant 10mg/d (73) 5. OROS-MPH 54mg/day (68) 6. Atomoxetine 80mg/d (142)

	연구 기간 : 6주	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS-IV total score • CAARS-S:SV • DSM-IV ADHD total score • CGI-S • CGI-C • C-SSRS • treatment-emergent adverse events (TEAEs) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • total ADHD-RS-IV score의 baseline과 6주 후의 차이는 placebo군의 경우 -8.8, atomoxetine -15.3, OROS-MPH는 -15.7로 atomoxetine 군과 OROS-MPH 군에서 유의하게 개선 • atomoxetine에서 total TEAE의 발생은 83.8%, OROS-MPH 군의 경우 82.4%이며 TEAE로 인해 중단한 경우는 atomoxetine 10.8%, OROS-MPH는 8.8% 	
Conclusion	Bavisant는 성인 ADHD 치료에 임상적으로 효과적이지 않음	
Notes	funding : Janssen Research & Development, LLC	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	The randomization scheme was based on a computer-generated schedule, balanced by using permuted blocks of treatments
배정순서 은폐	낮음	stratified by centre and implemented using an interactive voice responsesystem, The blinding of the study medication was achieved by over-encapsulation, with all study drugs provided as opaque hard-gelatin capsules that were identical in shape, size, and appearance.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	The blinding of the study medication was achieved by over-encapsulation, with all study drugs provided as opaque hard-gelatin capsules that were identical in shape, size, and appearance.
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	A sensitivity analysis on primary efficacy variable based on the last-observation-carried forward (LOCF) approach was performed using an analysis of covariance (ANCOVA) model
선택적 보고	낮음	ADHD-RS-IV total score, CAARS-S:SV, DSM-IV ADHD total score, CGI-S, CGI-C, C-SSRS, adverse events

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Wernicke(2004)	
Methods	연구 디자인 : parallel, double-blind, randomized 사이트 수(국가) : 4개 기관(NR)
Participants	전체 N수 : 574명 평균 연령 : NR 남/녀 : NR ADHD type : NR 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV로 진단받은 소아(7-12세)그룹 • Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAAR-D)로 진단받은 성인그룹
Interventions	소아 두 그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1. atomoxetine max 2.0mg/kg/d, bid - 1주간 placebo로 중단(102명) 2. placebo max 2.0mg/kg/d, bid - 1주간 placebo로 중단(92명) 성인 세 그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1. atomoxetine max 60mg, bid - 4주간 placebo로 즉시 중단(90명) 2. atomoxetine max 60mg, bid - 4주간 순차적으로 중단(94명) 3. placebo max 60mg, bid - 4주간 placebo로 중단(196명)
Outcomes	소아 <ul style="list-style-type: none"> • ADHD Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator-Administered and Scored (ADHD RS) 성인 <ul style="list-style-type: none"> • Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) • Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HAMD) • Hamilton Anxiety Rating Scale-14 items (HAMA)
Results	소아 <ul style="list-style-type: none"> • atomoxetine 투여 후 ADHD RS 수치와 투여 중단 후 수치의 유의적인 차이가 있다. ($p < 0.001$) • atomoxetine 투여군과 placebo 투여군에서 부작용 (목아픔, 두통, 오심, 발열) 발생건수의 유의적 차이는 없었다. 성인 <ul style="list-style-type: none"> • atomoxetine 투여 후 CAARS, HAMD, HAMA 수치와 투여 중단 후 수치의 유의적인 차이가 없다.

	<ul style="list-style-type: none"> atomoxetine투여 즉시 중단, 점차적 중단, placebo군에서 부작용 발생건수를 비교하였을 때, 5% 이상 보고된 부작용의 경우 군간의 유의적 차이가 없다.
Adverse events	<p>소아</p> <ul style="list-style-type: none"> 모든 부작용은 atomoxetine 군에서 적어도 2% 발생하였으나 atomoxetine 복용 중단 환자들과 placebo를 받은 환자들 간 부작용 발생에서 유의한 차이는 없었음 <p>성인</p> <ul style="list-style-type: none"> 모든 군에서 복용 중단에 대한 부작용은 적었으며 pain in limb가 atomoxetine 복용을 중단한 군에서 유의하게 많이 발생 (placebo군에서는 발생 없음), irritability가 atomoxetine을 서서히 중단한 군에서 발생(갑자기 중단한 군과 placebo군에서는 발생 없음)
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> atomoxetine은 치료 중단 시 리바운드 효과에 대한 위험이 없고, 부작용 역시 없는 것으로 보인다. atomoxetine의 치료 중단 시 점차적 중단은 필요하지 않다.
Notes	Funding: Eli Lilly and Company

비돌림 위험도 평가

비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	Adults who met DSM-IV criteria for ADHD as assessed by clinical interview and confirmed by the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAAR-D) were randomized to acute treatment (approximately 10 weeks) with atomoxetine or placebo in 2 identical double-blind studies
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	symptom severity를 측정한 환자수가 각 결과변수별로 모두 다르며 이에 대한 적절한 설명이 없음. 그러나 그 수가 크게 차이난다고 보기 어려움
선택적 보고	낮음	CAARS, HDRS, HARS

Wietecha(2012)	
Methods	연구디자인 : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial 사이트 수(국가) : 42개 기관(미국)
Participants	전체 N수 : 502명

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<p>포함기준 : DSM-IV-TR 기준을 만족하는 성인 ADHD (assessed CAADID, CGI score 4 이상)</p> <p>평균 연령 : Atomoxetine군 41.2세; Placebo군 41.4세</p> <p>남/녀 : 전체 남성 47.6%(Atomoxetine군 남성 51.1%; Placebo군 남성 43.6%)</p> <p>ADHD type :</p> <ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine군 - Combined(66.8%), Inattentive(33.2%), Hyperactive(0%) Placebo군 - Combined(70.9%), Inattentive(28.6%), Hyperactive/Impulsive(0.4%) 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <p>1. Placebo (234명)</p> <p>2. Atomoxetine (268명) : 88.6(40-100)mg/d</p> <p>연구 기간 : 24주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> total ADHD score of Conners Adult ADHD Rating Scale Investigator Rated : Screening version(CAARS-Inv:SV) CGI-ADHD-S 	
Results	Atomoxetine 군이 Placebo군보다 유의하게 CAARS-Inv:SV 과 CGI의 변화를 보임	
Adverse events	atomoxetine군이 placebo 군보다 많음 : 오심, 입마름, 식욕감퇴, 불면, 어지러움, 이상감각, 사정장애, 발기부전, 다한증, 상복부통증.	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> 24주 동안 Atomoxetine은 유의하게 ADHD 증상의 감소를 보임 투약을 통해서 장기적으로 ADHD의 부적응 행동들을 치료할 수 있을 것으로 보임 	
Notes	Funding : Lilly USA, LLC	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	patients were randomized 1:1 to either placebo or atomoxetine via computer algorithm
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	Patients completing all visits of the double-blind period of study period 2 were defined as completers
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	randomization된 대부분의 사람(4, 2명탈락)에 결과에 대해 다룸
선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 나타남

Young(2011)

Methods	연구디자인 : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial 사이트 수(국가) : 42개 기관(미국)	
Participants	전체 N수: 502 명 평균 연령: Atomoxetine군 41.2세, Placebo군 41.4세 남/녀 : Atomoxetine군 남성 51.1%; Placebo군 남성 43.6% ADHD type : • Atomoxetine군 - Combined(66.8%), Inattentive(33.2%), Hyperactive(0%); • Placebo군 - Combined(70.9%), Inattentive(28.6%), Hyperactive/Impulsive(0.4%) 포함기준: DSM-IV-TR 기준을 만족하는 성인 ADHD 환자 (CAADID, CGI score 4 이상)	
Interventions	두 그룹 1. Placebo (234명) 2. Atomoxetine 88.6(40-100)mg/d(268명) 연구 기간: 24주	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Total ADHD symptoms score of the CAARS AISRS CGI-ADHD-S10 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> CAARS로 전체 ADHD 증상을 측정했을 때, 12주와 24주에서 atomoxetine군이 placebo군보다 유의하게 큰 ADHD 증상 감소를 보임 24주째에 25%의 ADHD증상의 감소를 보인 환자들이 atomoxetine군(68%)에서 placebo군(42%)보다 유의하게 많음 CGI-ADHD-Severity 증상의 호전은 8주와 24주에서 atomoxetine군이 placebo군보다 유의하게 컸음 두 그룹 모두 우울증이나 불안증상의 유의한 변화는 없었음. 	
Adverse events	24주 후 atomoxetine 군이 placebo 군보다 부작용이 많이 발생함. 특히 오심, 입마름, 식욕감퇴, 불면, 어지러움, 졸림, 이상감각, 사정 장애, 발기부전, 다한증, 비인두염, 상복부통증, 요통이 placebo 군보다 많았음	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine은 12주와 24주에서 Placebo보다 유의한 ADHD증상의 호전을 보여줌 부작용은 전체적으로 앞선 atomoxetine 연구들과 비슷하였으며 일관성을 보였음 	
Notes	Funding : Lilly USA, LLC 비고 : Wietecha(2012)와 같은 연구 대상자임	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	patients were randomized 2:1:1 ...via a computer algorithm
배정순서 은폐	낮음	Treatment assignment and drug dispensation,

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

		managed by a telephone voice-response/interactiveWeb-based system, remained blinded until after database lock.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind라는 표현은 많고 participants는 blind 된 것 같으나 연구자 blind는 모호함 (protocol에 기재됨)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	protocol에 기재됨
불충분한 결과자료	낮음	LOCF
선택적 보고	낮음	protocol과 일치함

부록 9. 최종 선정된 Methylphenidate 연구의 특성

Adler(2009)	
Methods	연구 디자인 : randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-escalation 사이트 수(국가) : 27개 기관(미국)
Participants	전체 N수: 229명 평균 연령 : 39.0세(MPH 군 39.9세/placebo 군 38.2세) 남/여 : 56.2% 남자, MPH 군 63명/47명, placebo 군 64명/52명 ADHD type : Combined type(MPH군 79.1%; placebo, 81%), inattentive type(MPH군 20%; placebo 18.1%), hyperactive/impulsive type(MPH군 0.9%; placebo 0.9%) 진단기준 : DSM-IV. Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale ver 1.2 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> • 18~65세 • AISRS score가 24점 이상이면서 global assessment of functioning score가 41~60점 (moderate to severe)
Interventions	두 그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1. OROS methylphenidate 67.7(27.9, 36~108)mg/d (110명) 2. Placebo 86.9(27.8)mg/d (116명) 추적기간 : 49일±2일
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD Investigator Symptom Report Scale(AISRS) score • CGI-I • safety : vital sign, weight, ECGs
Results	<ul style="list-style-type: none"> • AISRS : MPH군이 placebo 보다 더 큰 효과가 있음 • CGI-I : MPH군이 placebo 보다 더 큰 효과가 있음 • Adverse Events : 93명(84.5%) 보고. placebo 군은 74명(63.8%) - 대부분 소화불량, 두통, 입마름, 불안, 오심 등. mild~moderate 수준
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 안절부절못함, 혈압상승, 불안, 우울감이 있었던 14명 MPH군환자와 6명의 placebo군환자는 약물 중단함 • 빈맥, 혈압상승, 불안이 있었던 17명 MPH군환자와 5명 Placebo군환자는 약물 용량 감소 • Placebo군에 비해 MPH군환자에서 가장 흔하게 보고되는 증상은 식욕감소, 두통, 입마름, 불안, 오심, 혈압상승 임 • MPH 환자에서 심각한 증상은 하복부 통증, 변비, 입마름, 무기력, 안절부절못함, 두통, 불안, 초기 불면증, 비정상적 사고 • Placebo군의 심각한 증상은 설사, 치통, 졸림, 정서 변화

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Conclusion	36~108mg/d 용량에서 OROS methylphenidate는 성인 ADHD 치료에 효과적이고 잘 조절 됨	
Notes	Funding : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Titusville, NJ	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터로 무작위 배정
배정순서 은폐	낮음	연구진이 약물의 포장을 동일하게 함으로서 은폐
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	ITT와 LOCF approach 사용함
선택적 보고	낮음	protocol의 primary outcome과 같음(AISRS 평가함)

Agay(2010)	
Methods	연구 디자인 : double-blind, placebo-controlled, randomized trial non-ADHD control 사이트 수(국가) : 1개 기관(이스라엘)
Participants	전체 N수 : 58명 평균 연령 : 32.6세 남/녀 : 29명/29명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV ADHD, non-ADHD 포함기준 <ul style="list-style-type: none"> • 성인 21~50세 • ASRS-18에서 최소한 6개의 부주의 증상 and/or 최소한 6개의 과행동 증상이 있는 경우 • ASRS-18에서 4,5개의 증상이 있고 Wender-Utah에서 46점 이상이거나 CAARS에서 65점 이상인 경우
Interventions	네 그룹 Non-ADHD군 <ol style="list-style-type: none"> 1. Methylphenidate(MPH) 10-20mg3 (16명) 2. Placebo (16명) ADHD군 <ol style="list-style-type: none"> 1. Methylphenidate 10-20mg3(13명)

	2. Placebo (13명) 복용기간/추적기간 : 불명확	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Digit-span tasks • Raven's Progressive Matrices • Test of variables of attention • Decision-making tasks 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Digit-span task: Placebo군에 비해 MPH 그룹이 점수가 높음 • Decision-making task: MPH 그룹에서 업무수행에 대한 효과가 없고, 위험한 선택을 할 비율이 더 높음 	
Conclusion	MPH는 인지능력을 필요로 하는 업무수행을 향상시킬 수 있으나, 이것이 ADHD질환에 특이적인 것은 아님	
Notes	Funding: Max Wertheimer Minerva Center 비고 : 일반적인 약물치료의 임상 효과 연구는 아님	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라고 하였으나 방법이 확실치 않음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	무작위배정 인원수가 명확치 않음
선택적 보고	불확실	protocol 없고 일반적으로 보는 outcome 없음

Barkley(2005)	
Methods	연구 디자인 : double-blind, drug-placebo, within-subjects crossover design 사이트 수(국가) : NR(미국)
Participants	전체 N수 : 56명 평균 연령: 31.3 (SD 11.3) 남/녀: 40/14 (drop out된 2명의 정보는 NR) ADHD type : NR 선정기준 : 18-65세, IQ 80이상, Snelling chart 이용시 visual acuity 20/30보다 skQMs 것이 없는 경우, 운전면허증, 청각장애, 시각장애, language delay, 중풍, 간질, 자폐증 또는 다른 정신질환이 없는 경우 DSM-IV 진단기준에 적합하고 추가적으로 임상전문가 (Dr. Murphy)의 확진판명인

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	성인 ADHD환자	
Interventions	<p>여섯 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo-저용량 MPH 10mg-고용량 MPH 20mg 2. 고용량 MPH 20mg-Placebo-저용량 MPH 10mg 3. 저용량 MPH 10mg-고용량 MPH 20mg-Placebo 4. Placebo-고용량 MPH 20mg-저용량 MPH 10mg 5. 고용량 MPH 20mg-저용량 MPH 10mg-Placebo 6. 저용량 MPH 10mg-Placebo-고용량 MPH 20mg <p>연구 기간: NR</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • driving performance • continuous performance test (CPT) to evaluate attention and inhibition 	
Results	CPT 결과, 고용량 치료에서 충동성에 유의한 개선 효과가 있었음	
Conclusion	본 약제는 청소년과 성인 ADHD 환자가 운전시 발생하는 위험을 감소시키는 하나의 수단이 될 수 있다.	
Notes	Funding : 본 연구의 제 1저자는 National Institute of Child Health and Human Development로부터 지원을 받았으며 Gerald J. and Dorothy R. Friedman Foundation for Medical Research와 the Frank and Nancy Parsons Foundation for purchase of the simulator로부터 기증품을 받았음	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	연구자가 눈가림 계속 유지. 병원 약국에서 MPH와 placebo를 동일한 모양의 젤라틴 캡슐에 넣어서 투약하는 사람과 약을 받는 사람이 구분 못하게 함
결과평가에 대한 눈가림	낮음	객관적인 driving test로 결과평가함 각 연구참여자에게 3개의 캡슐을 하나의 종이봉투에 제공. 번호를 통해 연구참여자가 어디에 속했는지 구분
불충분한 결과자료	낮음	탈락 요인과 수에 대해 명확하게 보고 함
선택적 보고	불확실	일반적인 outcome 없음
Biederman(2006)		
Methods	연구 디자인 : randomized, placebo-controlled, parallel-design study 사이트 수(국가) : NR	

Participants	<p>전체 N수: 149명</p> <p>평균 연령: OROS MPH군 32.7세(SD 18.5)/placebo군 37.6세(SD 8.4)</p> <p>남/녀: 73명/68명 (8명이 randomization 이후 탈락, 탈락자에 대한 정보 없음)</p> <p>ADHD type: NR</p> <p>진단기준 : ADHD에 대한 DSM-IV 기준을 만족하면서 어린시절부터 성인까지 ADHD 증상이 지속되어야 하며 ADHD에 의한 moderate to severe 수준의 장애가 있어야 함</p> <p>포함기준 : ADHD 진단을 받은 19-60세 성인, CGI-severity score 3점 이하인 경우 제외하지 않음</p> <p>제외기준 : 만성적질환인 경우, laboratory value baseline이 불안정한 경우, IQ 80이하인 경우, delirium, dementia, 또는 amnesic disorders, 조울증, 정신질환, 자살등의 불안정한 정신상태, 연구 시작 6개월 이내에 약물이나 알콜 남용 및 의존성을 보인 경우, 임신한 여성</p>	
Interventions	<p>두 그룹</p> <p>1. OROS Methylphenidate 80.9(SD 31.8)mg/d (72명)</p> <p>2. Placebo 96.8(SD 25.9)mg/d (77명)</p> <p>연구 기간: 6주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • CGI • AISRS • adverse events 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • OROS MPH의 복용은 placebo와 비교하였을 때, inattention 및 hyperactivity/impulsivity의 DSM-IV 증상을 유의하게 감소시킴 	
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> • OROS MPH의 복용은 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 heart rate을 작지만 유의하게 증가시킴 	
Conclusion	<p>OROS MPH는 성인 ADHD 치료에 효과적이다. 그러나 혈압 및 heart rate을 잠정적으로 증가시킬 수 있기 때문에 MPH 복용자는 모니터링이 필요하다.</p>	
Notes	<p>Funding : McNeil Consumer and Specialty Pharmaceutical</p>	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	personnel blind가 확실하지 않음
결과평가에 대한 눈가림	낮음	조사자과 연구참여자가 어떤 치료를 받는지 눈가림 됨
불충분한 결과자료	낮음	LOCF approach 사용 분석에 포함되지 않은 사람의 숫자가 결과에 영향을 미치지 않을 것으로 보임

선택적 보고	낮음	일반적인 outcome. Method에 언급
--------	----	--------------------------

Biederman(2010)	
Methods	<p>연구 디자인 : randomized, 3 phase, double-blind, placebo-controlled, parallel study</p> <p>사이트 수(국가) : 1개 기관(미국)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 227 (분석 대상자 223명)</p> <p>평균 연령 : MPH군 34.7(±9.2)세, 위약군 36.4(±8.6)세</p> <p>남/녀 : 102/121</p> <p>ADHD type : NR</p> <p>포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 어린 시절 시작된 DSM-IV 기준에 따른 ADHD 환자 • AISRS 점수가 24점 이상인 환자 • 안정적으로 약물을 최소 3개월 복용한 불안이나 우울증 환자, CGI-S 3점 미만인 환자 <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinically significant chronic medical conditions, • abnormal baseline laboratory values • IQ of less than 80, delirium, dementia, or amnesic disorders • other clinically unstable psychiatric conditions (ie, bipolar disorder, psychosis, suicidality), drug or alcohol abuse or dependence within the 6 months preceding the study, or a previous adequate trial of MPH. • pregnant or breast-feeding females
Interventions	<p><3 phases></p> <p>Phase 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo (114명) 2. OROS-MPH (109명) <p>Phase 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo (34명) 2. OROS-MPH (62명) <p>Phase 3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo (11명) 2. OROS-MPH (12명) <p>연구 기간 : 6주 (phase 1) + 24주 (phase 2) + 4주 (phase 3)</p>

Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • baseline AISRS score • CGI-S • CGI-I • ADHD symptom score • A global measure of psychosocial functioning • Adverse events (AEs) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • 임상적 반응은 OROS-MPH 군에서 62%, placebo군에서 37%로 유의하게 변화가 있었으며, double-blind가 있는 24주까지 유지되었음. • 기대했던대로, 식욕감퇴, 불면증, 긴장/초조, 점막 건조, 신경학극 증상 등이 OROS-MPH 군에서 유의하게 감소하였음. 	
Conclusion	성인 ADHD 약물치료의 장기적 영향을 이해하기 위해 더 큰 표본을 사용한 연구가 필요함	
Notes	funding : Clinical trials - Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC.a	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	낮음	All study subject randomizations and study medications were administered by the research pharmacy at the Massachusetts General Hospital, and all doses of OROS-MPH and placebo were delivered in identically appearing tablets.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Physician raters and subjects were equally blind to treatment assignment. (protocol에서 subject와 investigator)
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	227명 무작위 배정 분석시에는 4명 제외 나머지 ITT 분석
선택적 보고	높음	protocol과 다름

Biederman(2011)	
Methods	<p>연구 디자인 : three-phase double blind, placebo-controlled, parallel study design</p> <p>사이트 수(국가) : 미국</p> <p>※ Biederman(2010)의 연구에서 baseline과 6주째 BRIEF-A를 측정 한 일부 피험자를 대상으로 조정 능력 결핍(executive function deficit)를 평가하기 위한 사후 연구임</p>
Participants	<p>전체 N수 : 227명 -> 추가분석자 대상자 87명(40/47)</p> <p>평균 연령 : MPH군 33.6(±7.8)세, 위약군 34.1(±8.6)세</p>

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	남/녀 : 53/34 ADHD type : NR 포함기준 : DSM-IV의 진단기준에 부합하고, childhood-onset and persistent symptoms가 있으며, AISRS 점수가 24 이상
Interventions	두 그룹 1. OROS-MPH 36-72mg/d (40명) phase I endpoint 84.6±31.6mg/d 2. Placebo (47명) 연구 기간: 6주
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> the Clinical Global Impression Scale (CGI-I) Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS)
Results	OROS-MPH군과 placebo군 간의 유의한 차이가 없었음
Adverse events	NR (Methods에는 나와있으나 결과 없음)
Conclusion	이 연구는 조정 능력 결핍은 methylphenidate에 의해 완화되지 않음을 보여준다.
Notes	Funding: Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC.
비돌림 위험도 평가	
※ Biederman(2010)의 일부 피험자를 대상으로 한 사후 연구로 비돌림 위험도를 평가하지 않음	

Boonstra(2005)	
Methods	연구 디자인 : double blind, crossover, placebo-controlled study 사이트 수(국가) : NR
Participants	<p>전체 N수 : 43 평균 연령 : 38.9 (SD 10.1) 남/녀 : 22명/21명 ADHD type : ADHD hyperactive / impulsive subtype(2명), ADHD combined subtype(41명)</p> <p>진단기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> 현재 DSM-IV의 ADHD inattention 기준 9개 중 5개 이상 만족 또는 ADHD hyperactivity/impulsivity 기준 9개 중 5개 이상 만족 어린시절 DSM-IV의 ADHD inattention 기준 9개 중 6개 이상 만족 또는 ADHD hyperactivity/impulsivity 기준 9개 중 6개 이상 만족 ADHD 증상이 어린시절부터 성인기까지 만성적으로 지속 ADHD에 의해 moderate to severe 수준의 장애가 확증 <p>제외기준 :</p> <p>임상적으로 유의한 상태, 비정상적인 baseline laboratory values, 다른 정신질환적 상태, 현재 psychotropics사용하는 경우, Mph 나</p>

	amphetamines을 이전에 복용했던 경우, tic disorders 병력이 있는 경우, IQ 75이하, concussion, meningitis, traumatic brain injury같은 경우, 자살시도, 정신병, 조증, 신체적 공격성, 임신, 현재 substance abuse, 고혈압, severe depression
Interventions	두 그룹 1. MPH 0.97 (SD 0.13)mg/kg-Placebo (24명) 2. Placebo-MPH 0.88 (SD 0.23)mg/kg (19명) 연구 기간: 7주 전체 0.93mg/kg (SD 0.18)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Conners' Continuous Performance Test (CPT) • Change Task (ChT) • an extension of the Stop Signal Test (SST)
Results	<ul style="list-style-type: none"> • CPT 결과 commission error와 평균 반응시간의 standard error, attentiveness에 큰 효과가 있었으며 평균 반응시간에 보통의(moderate) 효과가 있었음 • ChT에서는 response re-engagement speed에 보통의 효과가 있었음
Conclusion	Mph는 성인 ADHD에서 임상적인 증상을 오직 효과적으로 개선시키지만은 않는다. 그러나 일상에서 중요한 인지과정에 있어서는 긍정적인 효과를 보이는 것은 틀림없다.
Notes	Funding : Mental Health Institute GGZ Delfland, Health Insurance Company DSW, Nationaal Fonds Geestelijke Volksgezondheid (National Foundation for Mental Health), De Hersenstichting (Brain Foundation) 비고 : 시험에 참가한 환자 중 이전에 MPH를 복용하였던 환자는 없음

비돌림 위험도 평가

비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	모호함
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	병원약국에서 MPH와 placebo를 동일한 약제처럼 만들어서 제공함
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	제외 사유 명확하게 보고 됨
선택적 보고	불확실	일반적인 outcome 아님

Boonstra(2007)

Methods	연구 디자인: Double blind, placebo-controlled, cross-over medication trial 사이트 수(국가) : NR (네덜란드)
---------	--

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Participants	<p>전체 N수: 70명 평균 연령: ADHD 환자군 37.9세 (SD 10.3), 일반인 대조군 37.8세 (SD 9.5) IQ : ADHD 환자군 104.1 (SD 18.5), 일반인 대조군 109.3 (SD 15.4) 남/녀: 33명/37명 ADHD type: ADHD hyperactive / impulsive subtype 1명, ADHD combined subtype 32명 (처음 33명의 환자를 모집하였으며 이 중 2명은 medication trail 시작 전에 제외됨. 제외된 환자의 ADHD type은 보고되지 않음)</p> <p>진단기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> 정신과 의사가 참여자들에 대해 표준화된 임상 평가를 수행함 또한, ADHD와 동반질환 대한 반구조화된(semi-structured) 임상 진단 인터뷰 및 몇몇 구조화된 설문지를 ADHD 및 동반 정신질환을 평가하기 위해 사용 <p>포함기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> 현재 적어도 DSM-IV의 inattention 항목 9개 중 5개의 기준을 만족하거나 hyperactivity / impulsivity 항목 9개 중 5개의 기준을 만족 어린시절 적어도 DSM-IV의 inattention 항목 9개 중 6개의 기준을 만족 또는 hyperactivity / impulsivity 항목 9개 중 6개의 기준을 만족 ADHD 증상이 어린시절부터 성인기까지 끊임없이 지속되었으며 ADHD 증상에 의한 장애 수준이 moderate to severe 하여야 함
Interventions	<p>세 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 일반인군 (39명) <p>ADHD 환자군 (31명)</p> <ol style="list-style-type: none"> Mph 0.94(0.5 in week 1, 0.75 in week 2, 1.0 in week 3) mg/kg/day(SD 0.15)-placebo (NR) Placebo-Mph 0.94(0.5 in week 1, 0.75 in week 2, 1.0 in week 3) mg/kg/day(SD 0.15) (NR) <p>연구 기간: 7주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> daytime activity level sleep efficiency sleep onset latency average sleep duration uninterrupted by wakefulness
Results	<ul style="list-style-type: none"> ADHD 환자는 잠을 더 깊게 자고 잠의 효율이 낮으며 밤동안 방해받지 않는 수면의 기간이 일반인에 비해 짧음 Methylphenidate은 취침시간 및 수면에 빠지는 시간과 전체 수면시간에 감소를 일으키나 방해받지 않는 수면 기간이 증가하여 수면의 질이

	강화됨(consolidated sleep)	
Conclusion	본 연구는 성인 ADHD에서 수면 장애는 불가분하며 methylphenidate 복용은 전체 수면시간은 감소시키나 수면의 질은 증가시킴을 나타낸다.	
Notes	Funding : Mental Health Institute GGZ Delfland, Health Insurance Company DSW, Nationaal Nationaal Fonds Geestelijke Volksgezondheid (National Foundation for Mental Health), De Hersenstichting (Brain Foundation) 비교: <ul style="list-style-type: none"> 일반인군에서는 Double blind, placebo-controlled, cross-over medication trial 또는 중재를 시도하였다는 보고가 없음 연구 시작 이전에 methylphenidate을 복용한 환자는 없었음 	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomized라는 표현만 있음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	분석 대상자수가 명확하지 않음
선택적 보고	불확실	정보부족
다른 비돌림	낮음	washout 기간 : 1주

Bouffard(2003)	
Methods	연구 디자인 : crossover, double blind, placebo-controlled 사이트 수(국가) : 1개 기관(캐나다)
Participants	전체 N수 : 30명 평균 연령 : 34세(17-51세) 남/녀 24명/6명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> 자가기입형 ADHD 설문지(Conners' Adult ADHD Rating Scale 또는 the Adult ADHD Problem Behaviours scale) 중 하나에서 1.5 이상 축약된 WAIS-R로 평가한 IQ가 80 이상 현재 상황을 더욱 잘 설명하는 정신질환 또는 다른 치료가 필요한 정신질환이 없는

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<p>환자</p> <ul style="list-style-type: none"> • 지난 6개월동안 물질 남용이 없었던 환자 • 고혈압, 심혈관계 질환 등 stimulant 사용에 금기가 아닌 환자 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. methylphenidate (10mg, tid) - methylphenidate (15mg, tid) - washout - placebo (10mg, tid) - placebo (15mg, tid) 2. placebo (10mg, tid) - placebo (15mg, tid) - washout - methylphenidate (10mg, tid) - methylphenidate (15mg, tid) <p>연구기간 : 8주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD Symptoms (Adult ADHD Problem Behaviours Scale/ Conners' Adult ADHD Rating Scale/ CPT commission error rate/ CPT baseline omission error rate/ stop-signal task reaction time) • Non-ADHD symptom (anxiety(BARS)/ depression(BDI) scores/ SCL-90-R score/ obsessive-compulsive/ hostility) • Side effects (appetite loss/ trouble sleeping/ headache) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD Symptom에서 stop-signal task reaction time을 제외한 모든 항목에 대해서 placebo에 비해 MPH의 개선효과가 유의함 • Non-ADHD symptom에서 SCL-90-R score을 제외한 모든 항목에 대해서 placebo에 비해 MPH의 개선효과가 유의함 (특히 불안 및 우울에서) 	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • MPH군에서 baseline 및 placebo군과 비교시 심박수 및 이완기 혈압의 유의한 증가는 없었음 • MPH군에서 baseline과 비교시 수축기 혈압이 유의하게 증가하였으며 placebo군과 비교시 유의하게 높음 • MPH군에서 mild-to-moderate 식욕감소 41% (baseline 23%, placebo 19%)이나 유의한 차이는 아님 • 체중감소, 수면장애 발생은 유의하지 않음 	
Conclusion	<p>MPH는 ADHD 성인환자에서 증상을 개선시키는데 효과적이며, 잘 tolerated되고, 부작용이 매우 적게 나타난다.</p>	
Notes	<p>Funding : FRSQ grant</p>	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	모자에서 무작위로 선택된 숫자 리스트를 병원 약국에 제공
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	높음	placebo를 시중에 파는 설탕 정제 사용
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	높음	탈락 원인에 대해 명확하게 밝히지 않고 있음

선택적 보고	낮음	명확하게 outcome 보고함
다른 비뮴림	낮음	4주 후, 각 연구참여자가마다 5일간 washout 시기를 둠

Buitelaar(2011) * Buitelaar(2012)와 동일한 자료 사용 (RoB 결과 동일)	
Methods	연구 디자인 : parallel, randomized, double-blind → open-label 사이트 수(국가) : NR
Participants	전체 N수 : 401명 평균 연령 : 34.0세 남/녀 : 218명/183명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> ADHD의 현재증상 및 과거에서 만성적으로 이어진 증상이 있는 환자 CAARS:O-SV가 24점 이상
Interventions	네 그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1. placebo (96명) 2. OROS-MPH 18 mg (101명) 3. OROS-MPH 36 mg (102명) 4. OROS-MPH 72 mg (102명) 연구기간 : 12주 (double-blind 5주 이후 open-label로 7주)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> CAARS:O-SV (physician-rated) scores CAARS:S-S (self-report) scores
Results	<ul style="list-style-type: none"> CAARS:O-SV과 CAARS:S-S에서 OROS-MPH는 placebo에 비해 치료 효과가 유의하게 나타남($p \leq 0.015$) post-hoc analysis를 하였을 때, CAARS scores의 baseline이 더 높아져 치료결과 예측을 높일 수 있음. 남성이나 더 낮은 교육 수준은 중요한 치료결과에 대한 예측을 가능하게 하는 인자임.
Adverse events	NR
Conclusion	몇 가지 baseline factor는 성인 ADHD환자에 OROS-MPH 투여시의 치료결과 예측을 도울 수 있을지도 모르나 이를 입증하기 위해서는 더 추가적인 연구가 필요하다.
Notes	Funding : 저자 중 일부는 여러 제약회사(Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, UBC, Shire, Medice, Novartis,

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	Servier 등)의 자문위원회 일원이며 일부는 제약회사에서 자문료 또는 사례비를 받거나 유급근로를 하고 있음
비돌림 위험도 평가	
※ Buitelaar(2012)와 동일한 자료를 사용한 연구로 RoB 결과 동일	

Buitelaar(2012)	
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo-controlled trial 사이트 수(국가) : NR
Participants	전체 N수 : 401명 평균 연령 : 34.3세 남/녀 : 남자 53.8% ADHD type : Combined (70%), Predominantly inattentive (24.6%), Predominantly hyperactive-impulsive (4.3%), not otherwise specified (1.2%) 포함기준 : Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID)로 확인
Interventions	두 그룹 1. OROS MPH 18-72mg/day (93명) 2. placebo (277명) 연구 기간: 5주 (+7주 open label 18-90mg/d)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> patient self-report short version of the CAARS (CAARS-S:S). CAARS-O:SV CGI-S CGI-C SDS Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) Short Form
Results	<ul style="list-style-type: none"> CAARS-S로 측정했을 때, 성별, ADHD 유형, 이전 치료나 정신적 동반질환과 관계 없이 유의한 증상호전을 보였음. 다른 결과변수들 (CAARS-S:S, CGI-S, SDS and Q-LES-Q)에서도 유의한 증상호전을 보임. ADHD 증상 중 과다행동 및 충동성 호전(Hyperactivity/Impulsivity subscale in CAARS-O:SV)은 open-label endpoint에서 일상생활 기능의 향상과 삶의 질 향상 유의한 관련성이 있었음. 그러나 CAARS-S:S의 Inattention subscale과 CGI-S scores는 일상기능의 향상과 유의한 관련성이 없었음.
Adverse events	(18명이 부작용으로 인해 중도탈락함)
Conclusion	OROS MPH으로 치료를 받는 성인에서의 과다행동과 충동성과 관련된 ADHD 증상

	호전은 일상기능과 삶의 질의 향상과 유의한 관련이 있음	
Notes	Funding: Janssen-Cilag EMEA(Europe, Middle East and Africa)	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	ADHD환자들이 OROS MPH와 placebo를 무작위로 받았다고만 제시함
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	높음	open-label
결과평가에 대한 눈가림	높음	open-label
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석을 사용하여 369명의 환자 포함
선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 보고됨

Dorrego(2002)	
Methods	연구 디자인 : crossover, randomized, double-blind design 사이트 수(국가) : 1개 기관(아르헨티나)
Participants	전체 N수 : 32명 평균 연령 : 26.3세 남/녀 : 25명/7명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 배제기준 : <ul style="list-style-type: none"> IQ가 75 미만 물질남용 또는 알콜중독의 과거력, CNS 포함한 신경계 질환자 임산부 또는 nursing women
Interventions	두 그룹 <ol style="list-style-type: none"> Lithium 300-2400mg/day - washout - MPH 10-80mg/day MPH 10-80mg/day - washout - Lithium 300-2400mg/day 연구기간 : 10주
Outcomes	Primary efficacy <ul style="list-style-type: none"> Conners' Adult ADHD Rating Scale sum score for hyperactivity, impulsivity, and learning problems Secondary efficacy <ul style="list-style-type: none"> 짜증(irritability), 외현적 공격성, 반사회적 행동, 불안 및 분노 점수 scores on tests of verbal learning and sustained attention

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	Neuropsychological Outcomes <ul style="list-style-type: none"> • Buschke Selective Reminding Test(SRT) • Wechsler Adult Intelligence Scale(WAIS) • Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R) • Continuous Performance Test (CPT)) 중도 탈락자 수 및 부작용	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • lithium과 MPH는 primary outcome에 대해 유사한 효과를 보임 • 두 약제는 irritability, aggressive outbursts, antisocial behavior, anxiety, depression에 대해 유사한 효과를 보임 • 두 약제는 verbal memory(Buschke SRT)에 대해 유사한 효과를 보임 • 중도탈락한 환자 9명중 4명이 부작용에 의함(MPH 3명 - 오심, 체중감소, 심계항진, 피부발진/lithium 1명 - 움직임 저하) 	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 부작용 발생률: 두통 lithium 21%, MPH 4%; 설사 lithium 11%, MPH 11%; 오심 lithium 4%; 가슴 답답함 lithium 3%; 기립성 저혈압 MPH 3%. 	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • MPH와 lithium은 성인 ADHD 환자의 주요증상에 비슷하게 효과적이다. • 비록 두 약제의 전반적인 효과 및 부작용 발생률은 비슷하나, MPH는 periodic analysis of blood levels를 고려하지 않아도 되기 때문에 더 선호할 수 있다. 	
Notes	Funding : NR	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	환자를 lithium/MPH나 MPH/litium에 무작위로 배정했다고만 언급됨
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석과 LOCF approach 사용
선택적 보고	낮음	선택한 outcome을 명확하고 상세하게 보고함
다른 비돌림	낮음	환자들은 1차 약을 8주 동안 지속적으로 사용한 뒤 2주동안 washout 시간을 거쳐 8주 동안 2번째 약물을 복용하도록 함

Ginsberg(2012)	
Methods	연구 디자인 : randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension 사이트 수(국가): 1개 기관(스웨덴)

Participants	<p>전체 N수 : 30명</p> <p>평균 연령 : OROS-Mph 33.5세, Placebo 35.3세</p> <p>남/녀 : 남성 100%</p> <p>ADHD type :</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH군 - combined type(n=13), predominantly inattentive(n=2) • Placebo군 - combined type(n=15) <p>포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV 기준에 따른 ADHD 환자 • 연구기간동안 난폭하게 행동하지 않을 것에 동의한 환자 • autism-spectrum disorder, 불안 및 우울증을 동반하는 환자는 baseline에서 안정적이라면 포함됨 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS- Methylphenidate 72mg/d (15명) • Placebo (15명) <p>연구 기간 : 5주(+47주 open-label)</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Screening Version(CAARS-O:SV) • Adult ADHD Self-Report Scale(ASRS) • Clinical Global Severity Scale-S(CGI-S) 	
Adverse events	<p>OROS-Mph 군에서 placebo 군보다 많이 발생함. 점막의 건조함만 의미있게 많이 발생함. 기타 복부 불편감, 두통, 우울감, 식욕감퇴, 불안감, 설사, 수면중 발한, 피곤 등이 있었음</p>	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-Mph 군에서 CAARS-O:SV, ASRS, CGI-S가 유의하게 개선되었음 • ADHD 증상의 개선은 open-label 연구에서도 지속됨 	
Conclusion	<p>OROS-methylphenidate은 ADHD를 가진 성인 남성 재소자들에게 효과적이었음</p>	
Notes	<p>Funding: Swedish Ministry of Health and Social Affairs and Stockholm County Council</p>	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	연구 프로토콜에 따라 난수표를 사용하여 약물 준비 및 분배
배정순서 은폐	낮음	연구진이 약물의 포장을 동일하게 하고 무작위수로 코딩함
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	연구진과 연구참여자 모두 RCT동안 배정에 대한 눈가림 수행
결과평가에 대한 눈가림	불확실	약제부에서 난수표를 사용하여 약물 할당을 하였고 연구진과 연구참여자들에게 연구종료시까지 숨김
불충분한 결과자료	낮음	ITT와 LOCF approach 사용함
선택적 보고	낮음	method에서 말한 outcome이 모두 나타남

Jain(2007)	
Methods	<p>연구 디자인: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, crossover study</p> <p>사이트 수(국가) : 다수의 기관(캐나다)</p>
Participants	<p>전체 N수: 48명</p> <p>평균 연령: 37.2 (SD 11.2)</p> <p>남/녀: 30명(62.5%)/18명(37.5%)</p> <p>ADHD type: ADHD inattentive or combined</p> <p>진단기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV 기준으로 ADHD inattentive or combined <p>포함기준</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-60세 사이의 성인이면서 어린시절 ADHD 병력이 있었고 DSM-IV 기준을 만족하는 환자 • baseline week 동안 완성한 2개의 CAARS-S 중 하나의 ADHD index와 2개의 CAARS-O 중 하나의 ADHD index 대한 T score가 65 이상 • Baseline 평가에서 체중이 50-90kg • WAIS-III 으로 측정한 IQ가 80 이상 • 연구 프로토콜을 따를 수 있는 환자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mph에 알레르기나 심각한 부작용이 있는 경우 • Mph에 반응이 없는 것으로 이미 알려진 경우 • 심각하거나 불안정한 질환인 경우 (고혈압(이완기 100 mm Hg, 수축기 170 mm Hg이상인 경우), HAM-A이나 HAM-D에 의해 불안증세나 우울증세가 심각한 경우) • 약물이나 알콜남용 병력이 있는 경우 • 감각기관문제, 자폐증, 치료를 요하는 불안정한 정신상태, 정신병 • guanethidine, pressor agent, MAOIs, coumarine anticoagulants, anticonvulsants, phenylbutazone, TCAs, SSRI or herbal remedies를 투여하고 있는 환자
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mph 57.8mg (SD 20.1)/day-placebo (NR) 2. Placebo-Mph 57.8mg (SD 20.1)/day (NR) <p>연구 기간: 5-7주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Global Impressions scale (CGI) • Conners' Adult ADHD Rating Scales (Self-rated, CAARS-S;

	Observer-rated, CAARS-O) • PSS, HAM-A, HAM-D, LIFE questionnaire
Results	• Placebo와 비교하였을 때 methylphenidate군에서 CGI-Improvement 점수, CAARS-S의 ADHD Index T 점수 유의하게 개선
Adverse effects	• 식욕감소, 초조 (20%/4%), 불안 (14%/0%) 증세의 경우 Mph투여시 빈번함 (incidence % in Mph/incidence % in placebo) • 체중감소는 유의적인 차이 있으나 heart rate, 혈압의 유의적인 차이 없음 • 불안과 우울증상도 유의적인 차이 없음
Conclusion	하루에 한번 복용하는 multilayer-release methylphenidate은 성인 ADHD 환자의 ADHD 증상 및 상황적 행동(situational behavior)을 최소한의 부작용으로 유의하게 개선시킨다. 따라서 해당 약제는 환자의 복용순응도를 개선시킬 가능성이 있다.
Notes	Funding: 본 연구는 Purdue Pharma에서 모두 지원하였음
비돌림 위험도 평가	
비돌림	판정 판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실 random이라는 표현만 있음
배정순서 은폐	불확실 언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실 double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실 언급없음
불충분한 결과자료	높음 48명이 무작위 배정되었으나 per-protocol에 따라 분석함
선택적 보고	낮음 일반적인 outcome. Method에 언급
다른 비돌림	불확실 명확하지 않음

Konstenius(2010)	
Methods	연구 디자인 : double-blind, placebo controlled, randomized trial 사이트 수(국가) : 여러개 기관(스웨덴)
Participants	전체 N수 : 24명 평균 연령 : 37.4세 남/녀 : 18/6 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 포함기준 : 성인 18~ 65세, 지난 12개월간 amphetamine 의존적인 사람 제외기준 : • nicotine을 제외하고, 현재나 과거의 어떠한 약물 중독 병력이 있는 사람

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<ul style="list-style-type: none"> • 약물치료를 필요로 하는 주된 정신질환 병력이 있는 사람, 지난달에 한번이라도 마약 복용을 한 사람, benzodiazepine 약물 사용자, 심각한 신체질환(예. 고혈압), 소변에 불법 마약 복용 흔적이 있는 사람 • 임신 또는 수유하고 있는 여성 • methylphenidate의 과민반응 • IQ 70 미만 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OROS Methylphenidate 18~72mg (n=12) 2. Placebo 18mg (n=12) <p>복용기간 : 12주 복용</p>	
Outcomes	<p>ADHD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conner's adult ADHD self and observer rating scales(CAARS) • Addiction Severity Index Scale(ASI) <p>Drug use</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-Line Follow-Back self-report interview(TLFB) • 7-point visual analog craving scale 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD 증상(CAARS): 두 군간 차이가 없었음 • Drug use(amphetamine의 복용): 두 군간 차이 없었음 • 약한 부작용이 있었음 (대부분 두통, 오심) 	
Adverse events	<p>대부분 두통, 오심; 1명은 신경과민으로 용량 줄임. 1명은 시야가 흐려지는 AE 보고. 양을 줄이고 모두 회복됨</p>	
Conclusion	<p>높은 용량, 더 긴 스테디 기간을 가진 스테디가 필요함</p>	
Notes	<p>Funding : 없음(연구에 사용한 약물은 Jansen Cilag(Sweden)가 기부함)</p>	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Trombul software로 무작위 배정
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind 외 다른언급 없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	ITT approach 사용
선택적 보고	낮음	protocol의 primary outcome 과 같음(CAARS)

Kooij(2004)	
Methods	연구 디자인 : randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial

	<p>사이트 수(국가) : 1개 기관(네덜란드)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 45명 평균 연령 : 39.1세(20-56세) 남/녀 : 24명(53.3%)/21명(46.7%) ADHD type : 모든 type 가능 진단기준 : • 현재 DSM-IV의 ADHD inattention 또는 hyperactivity/impulsivity 기준 9개 중 5개 이상 만족하면서 어린시절 DSM-IV의 ADHD inattention 또는 hyperactivity/impulsivity 기준 9개 중 6개 이상 만족 • ADHD 증상이 어린시절부터 성인기까지 만성적으로 지속 • ADHD에 의해 moderate to severe 수준의 장애가 확증 제외기준 : 임상적으로 유의한 질환, 비정상적 baseline laboratory values, tic disorders 병력, mental retardation (IQ 75이하), organic brain disorders, 다른 불안정한 정신 상태 (조증, 정신질환, 자살시도, 신체적 공격성, 현재 substance abuse), 이전에 methylphenidate 나 amphetamines를 사용한 경우, 임신한 여성</p>
Interventions	<p>두 그룹 1. MPH-Placebo (25명) 2. Placebo-MPH (20명) 첫 1주 0.5 mg/kg/day로 시작, 2주 0.75 mg/kg/day, 3주 1.0 mg/kg/day 연구 기간: 3주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Self-report-version of the DSM-IV ADHD rating scale • Clinical Global Impression Scale for ADHD (CGI-ADHD) • Sheehan Disability Scale (SDS) • Side Effects Rating Scale from Barkley
Results	<ul style="list-style-type: none"> • MPH 군에서 반응률*은 placebo군과 비교시 유의하게 높게 나타남 * 반응률은 CGI-ADHD의 경우 전체 치료기간 동안 최소한 2점 감소, self-reported DSM-IV ADHD rating scale에서는 증상이 30% 이상 감소하는 것으로 정의
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> • 부작용 중 식욕부진, 구갈 현상은 MPH 군에서 더 많이 나타났으며 그 차이가 유의함. 평균 심박동수 또한 MPH 군에서 유의하게 더 높게 나타남 • loss of appetite (22 % v. 4 %; p = 0.039). Sleeping problems (33 % v. 22 %; p=0.27), headache (16% v. 4%; p=0.18), tachycardia (9 % v. 2 %; p = 0.25), dizziness (16% v. 7%; p=0.34), abdominal complaints (13 % v. 4% p=0.22), dry

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	mouth (24 % v. 7 %; p=0.06) and tics (7% v. 2 %; p=0.5)	
Conclusion	단기간에서 MPH는 ADHD 증상 치료에 효과적으로 밝혀졌다. 장기간에 걸친 효과 및 성인 ADHD 환자에서 성별, 동반질환, 사회경제적 지위와 지능지수가 반응률에 미치는 영향을 알기 위해 향후 연구가 더 필요하다.	
Notes	Funding : Mental Health Institute GGZ; Parnassia, Psycho-Medical Centre; Health Care Insurance Company; Nationaal Fonds Geestelijke Volksgezondheid (NFGV), De Hersenstichting	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터로 무작위 배정
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	하루에 4~5번 double-blind 상태 하에 약물 용량이 처방됨
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	탈락없이 무작위화된 모든 연구참여자 분석
선택적 보고	낮음	모든 연구결과 값을 명확하게 보고함
다른 비돌림	낮음	3주간 치료 후 1주 washout 기간을 둠

Kuperman(2001)	
Methods	연구 디자인 : randomized, boudle-blind, paralle design 사이트 수(국가) : NR
Participants	<p>전체 N수 : 30명 평균 연령 : 32.72세 남/녀 : 21명/9명 ADHD type : NR 진단 기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV에 의한 확진 • 유년기부터 성인기까지의 만성적 ADHD 증상이 있거나 • 중등도 이상의 ADHD 증상과 같은 장애 특성 <p>제외 기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 임상적으로 유의한 만성 질환 상태 • 틱 장애 병력 • 정신지체(IQ가 80미만) • 기질성 뇌중후군 환자, 임상적으로 불안정한 정신적 상태 • 지난 6개월 이내에 물질남용이 있었던 경우

	<ul style="list-style-type: none"> • 식이장애가 있는 환자나 다른 정신질환 약제를 복용중인 환자 	
Interventions	<p>세 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. placebo (1주) - bupropion max 300mg/d (7주) (11명) 2. placebo (1주) - methylphenidate max 0.9mg/kg/d (7주) (8명) 3. placebo (1주) - placebo (7주) (11명) <p>연구기간 : 8주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • primary outcome : CGI Scale Improvement score • secondary outcome : ADHD Symptoms Checklist Severity Scale (ADHDRS-self)/불안증상/우울증상 • Neuropsychological assessment 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • bupropion, methylphenidate, placebo를 투여받은 군에서 64, 50, 27%의 CGI scale의 개선이 발견되었으나 active treatment와 placebo군 간 반응율의 차이는 유의하지 않음 • bupropion, methylphenidate는 placebo에 비해서는 secondary outcome에서의 유의한 차이가 없음 • 약제의 immediate recall와 verbal fluency 측면에서 효과는 개선 경향이 있음 	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 유사한 수의 부작용이 세 군에서 발생. MPH군에서는 부작용 때문에 중도탈락한 환자가 있었으나 bupropion군에서는 없었음 • MPH군에서 가장 자주 보고된 부작용은 식욕감소(12명 중 3명)였으며 불면증, 수전증, 발한, 경련(12명 중 2명)이 있음 	
Conclusion	bupropion SR은 성인 ADHD의 치료에 대체요법으로 사용되는 반면에 추가적인 연구가 필요하다.	
Notes	Funding : Glaxo Wellcome	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomized되었다고만 언급됨
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	LOCF approach 사용하여 분석
선택적 보고	낮음	평가한 모든 결과자료를 명확하게 보고함

Medori(2008)

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Methods	<p>연구 디자인 : parallel, randomized, placebo-controlled, double-blind trial</p> <p>사이트 수(국가) : 51개 기관 (유럽 국가 13개 기관)</p>
Participants	<p>전체 N수 : 401명</p> <p>평균 연령 : 34.0세</p> <p>남/녀 218명/183명</p> <p>ADHD type : NR</p> <p>진단기준 : DSM-IV, Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID)</p> <p>포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-65세 • CAADID에 따라 7세 이전의 증상이 현재까지 나타나는 만성적 ADHD] • CAARS total csore 24점 이상 <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 현재 임상적으로 불안정한 정신질환(급성 기분장애, 조울증 등)가 있을 경우, 지난 6개월 이내에 DSM-IV 기준으로 물질 남용/의존 진단을 받은 적이 있을 경우 • 정신분열증 또는 조울증의 가족력이 있는 환자, 심각한 질환(간부전, 신부전, 정신질환, 대사질환 등), 갑상선기능항진증, 심근경색 또는 뇌졸중이 지난 6개월간 있었던 환자 • 발작, 녹내장 또는 조절되지 않는 고혈압 병력이 있는 환자
Interventions	<p>네 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. placebo (96명) 2. OROS-MPH 18 mg/day (N=101명) 3. OROS-MPH 36 mg/day (N=102명) 4. OROS-MPH 72 mg/day (N=102명) <p>연구기간 : 5 주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS:O-SV (physician-rated) scores • CAARS:S-S (self-report) scores
Results	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS:O-SV, CAARS:S-S에서 MPH투여군이 placebo군에 비해 효과가 유의적으로 확인됨. • 식욕감소(25% MPH; 7% placebo)와 두통(21% MPH; 18% placebo)과 같은 유해반응이 발견됨. • MPH투여군의 4.3%는 유해반응으로 인해 약물 투여를 중단함. (심각한 경우 혈압상승이 유발됨)
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 고용량군에서 부작용이 가장 많이 발생 • 빈번하게 발생한 부작용은 식욕감소, 두통, 불면증, 오심, 구갈

	<ul style="list-style-type: none"> 정신질환 관련 부작용은 MPH를 투여받은 환자군에서 더욱 빈번하게 나타났으며 빈맥과 심계항진은 MPH 투여군에서만 발생 대부분의 부작용은 mild or moderate 	
Conclusion	OROS-MPH는 성인 ADHD 환자군에서 치료효과가 있으며, 안전성 문제로 인해 소아의 사용에 있어서는 고려해야 한다.	
Notes	Funding : Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium 비고 : Buitelaar(2011) 연구와 동일한 코호트	
비독립 위험도 평가		
비독립	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터로 무작위 배정
배정순서 은폐	낮음	치료의 블록들을 통해 무작위화 후 연구 센터에서 총화 실시, 음성 인식 시스템을 통해 중재함
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	LOCF approach 사용했으나 치료, 성별, 국가 등 ANCOVA(공변량분석)을 함
선택적 보고	낮음	명확하게 보려는 결과자료를 모두 보고함

Reimherr(2007)	
Methods	연구 디자인 : Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover study 사이트 수(국가) : 1개 기관(미국)
Participants	<p>전체 N수 : 47명 평균 연령 : 30.6 (SD 10.8) 남/녀 : 31명(66%)/16명(34%) ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV-TR과 성인에 대한 Utah Criteria for ADHD 포함기준 : 18-65세 사이, 여성일 경우 비임산부 또는 피임동의서에 동의한 환자 제외기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> DSM-IV Axis I 진단에 해당하는 경우 (major depressive disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, 정신분열증, 기타 정신질환) 제외 발작, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, methylphenidate 투여시 불안정한 상태가 유발될 수 있는 의학적 상황인 경우 제외
Interventions	세 그룹 1. ADHD alone (OROS methylphenidate of Placebo) (8명) (용량 :

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<p>40.5±6.4 mg)</p> <p>2. ADHD + emotional dysregulation (OROS methylphenidate of Placebo) (18명) (용량 : 46.8±13.3 mg)</p> <p>3. ADHD + emotional dysregulation + oppositional impairment (OROS methylphenidate of Placebo) (19명) (용량 : 55.5±21.3 mg)</p> <p>연구 기간: 8주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) • ADHD-RS • CGI-I 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo와 비교시 methylphenidate군에서 WRAADDS score, ADHD-RS score 유의하게 개선 	
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> • OROS methylphenidate는 조금이지만 통계적으로는 유의한 수준으로 수축기, 이완기의 혈압을 증가시킨다. • OROS methylphenidate 투여군에서 체중감소에 유의적인 차이가 있음 • QTc interval(>460msec), 혈압 (수축기>140mm Hg 이완기>90mm Hg), heart rate (>100bpm) 은 유의적인 차이가 없음 • OROS methylphenidate 투여군에서 수면장애, 식욕감소, 불안증의 경우 유의적으로 더 높게 나타남 	
Conclusion	<p>OROS methylphenidate은 성인 ADHD를 치료하는데 효과적이다. ADHD 단독 환자는 일반적이지 않으며 본 연구에 포함된 환자의 80% 이상이 emotional and/or oppositional symptom을 동반하고 있었다.</p>	
Notes	Funding: Mc Neil PPC Inc.의 McNeil Pediatriccs	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	random이라는 표현만 있음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	double-blind라는 표현만 있음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	불확실	분석 대상자수가 명확하지 않음
선택적 보고	낮음	일반적인 outcome을 Method에 언급 후 명확히 보고함
Retz(2012)		
Methods	<p>연구 디자인 : double-blind, randomized, placebo-controlled study</p> <p>사이트 수(국가) : 10개 기관(독일)</p>	

Participants	<p>전체 N수 : 162명 평균 연령 : 37.4세 남/녀 76명/86명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV, German standardized diagnostic instrument, German short version of the Wender Utah Rating scale (WURS) 포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18세 이상의 ADHD환자 • 어린시절 ADHD 병력의 cut-off score가 30이상 • WURS-k scores 30 이상 • cross-check를 통해 ADHD로 확진된 경우 <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQ 85 미만 • 치매, 정신분열증, 조울증, 우울증, 급성 불안장애 또는 다른 불안정적인 정신질환자, 이 외에 심각한 질환자 • 임신부 또는 nursing women • 스크리닝 시작 전 6개월동안 약물이나 알콜 의존적이었던 환자 • BMI 20 미만이거나 체중이 130 이상
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH ER (84명) : 8주째의 평균 1일 용량 66 (10-120) mg 2. Placebo (78명) : 8주째의 평균 1일 용량 78 (10-120) mg <p>연구 기간 : 총 8주 (증량 2주, 유지 6주)</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) • ADHD Diagnostic Checklist (ADHD-DC) • Conners Adult Attention Deficit Disorder Scale (CAARS-S:L) • Clinical Global Impression (CGI) • Sheehan Disability Scale (SDS) • heart rate, blood pressure 등
Results	<ul style="list-style-type: none"> • WRAADDS score : MPH ER이 placebo에 비해 효과가 유의하게 좋으며 30% 이상 감소된 확률이 MPH ER에서 유의하게 더 높게 나타남 • ADHD-DC score, CAARS-S:L score, SDS score : MPH ER이 placebo에 비해 효과가 유의하게 좋았으며 CGI rating에 “much”or “very much”로 향상한 비율이 MPH ER에서 유의하게 더 높게 나타남 • heart rate은 MPH ER이 placebo에 비해 유의하게 높게 나타났으며 blood

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	pressure은 MPH ER이 placebo에 비해 유의한 차이 없음	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER 환자군에서 placebo군보다 부작용이 유의하게 더 자주 나타났으며 발생한 부작용의 63%는 'moderate'한 수준 • 식욕부진, 구갈, 두통, 심계항진, 현기증, 위 불편감, 오심은 MPH군에서 더욱 자주 발생 	
Conclusion	본 연구는 MPH ER이 성인 ADHD 환자군에서 ADHD 정신병리적 증상과 관련된 자가보고와 전문가보고에서 기능적 효능에서 유의적으로 효과가 있음을 보여준다.	
Notes	Funding : Medice, Germany	
비뚤림 위험도 평가		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	무작위화 블록 사용
배정순서 은폐	낮음	Medice's Galenic Department에서 무작위화 수행, (무작위 배정 리스트 생성 및 응급 봉투 준비 포함)
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	protocol에 Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) 명시
결과평가에 대한 눈가림	낮음	protocol에 Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) 명시
불충분한 결과자료	낮음	결측자료를 LOCF 방식으로 처리, 오직 1개 값만 결측
선택적 보고	낮음	일반적으로 사용되는 outcome을 모두 보고

Rosler(2009)		
Methods	연구 디자인 : multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group 사이트 수(국가) : 28개 기관(독일)	
Participants	<p>전체 N수 : 359명 평균 34.8세 (MPH ER 군 35.2세; placebo 군 33.8세) 남/녀 : 178명/179명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 포함기준 : 성인 ADHD, 최소 2주 이상의 약물 정화 기간을 둔 환자 배제기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQ 85 미만 • 조현병, 양극성 장애, 급성 우울 증상, 급성 불안 장애, 그 밖의 안정적이지 않은 정신질환 상태의 환자 • 6개월 이상의 약물이나 알콜 중독, 지난 30일간의 약물 연구에 참여한 환자, 약물 중독여부를 위해 소변검사 실시 	
Interventions	두 그룹	

	<p>1. low-dose extended-release methylphenidate (MPH ER) 41.2(18.2, 10~60)mg/day(241명)</p> <p>2. placebo 40.8(19.6)mg/day(118명)</p> <p>복용/추적기간 : 24주</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) • Conners Adult ADHD rating scale observer version(CAARS) • ADHD rating scale-IV • Conners adult ADHD rating scale self report long form(CAARS-S:L) • DSM-IV ADHD symptoms total subscale(DATS) • CGI • Adverse events 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • WRAADDS : MPH ER 군이 placebo 군보다 더 효과 좋음 • CAARS-DATS : MPH ER 군이 placebo 군보다 더 효과 좋음 • CGI : MPH ER 군이 placebo 군보다 더 효과 좋음 • 24주 동안의 저용량 MPH ER치료는 유의하게 ADHD 증상의 감소를 보였음. 4주째 MPH군에서 유의한 심박동수의 증가가 있었음. 	
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • 식욕감소, 입마름, 수면장애, 심계항진, 갈증 증가, 생리불순, 성욕감퇴 등이 MPH ER 군에서 더 많음. • 졸림, 수면주기 단축, 소화불량은 placebo군에서 더 많이 나타남. • 신경학적 이상은 두 군간 차이 없음 	
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • 저용량과 중간용량의 MPH ER을 사용한 성인 ADHD환자의 치료는 효과적이고 안전하다. • 유의하게 약물용량 조절기간 동안 약물이 심박속도에 영향을 주기 때문에, 성인 환자의 MPH 치료기간 동안 vital sign을 끊임없이 조절하기를 권유함. 	
Notes	Funding : Medice	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	구체적 언급방법 언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	프로토콜에 명시
결과평가에 대한 눈가림	낮음	프로토콜에 명시
불충분한 결과자료	낮음	ITT와 LOCF approach 사용함
선택적 보고	낮음	프로토콜의 primary outcome과 같음

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

Rosler(2010)	
Methods	<p>연구 디자인 : A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, 24-week study with parallel-group design</p> <p>사이트 수(국가) : NR</p>
Participants	<p>전체 N수 : 363명</p> <p>평균 연령 34.7년</p> <p>남/녀 : MPH군 남성 50%; Placebo군 남성 50%</p> <p>ADHD type : ADHD-DC score</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH군 - Inattention (7.6) , Hyperactivity/Impulsivity(7.1) • Placebo군 - Inattention (7.8) , Hyperactivity/Impulsivity(7.1) <p>포함기준: DSM-IV의 진단기준에 따름</p>
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH ER 41.2(SD 18.2, 10-60)mg/d(241명) 2. Placebo (118명) <p>연구 기간: 24주</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Emotional Dysregulation Scale (EDS) from the Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) • Emotional Lability Scale (ELS) from the long version of the Conners Adult ADHD Self Report Scale (CAARS:S:L).
Results	<ul style="list-style-type: none"> • EDS와 ELS 측정치에서 MPH-ER 환자군은 placebo 환자군에 비해 통계적으로 우세하게 감정적 증상들(emotional symptoms)의 감소를 보임 • Obsessive-compulsive 증상과 자아개념 문제들이 관찰시기의 끝에 감소하였으며 MPH-ER 환자군에서 더 뚜렷하게 나타났고, 전체적인 기간에 걸쳐 24주째까지 그 효과가 지속됨 • 불안, 우울, 성냄, 적대감, 공포증, 편집증적 공상, 정신병적 증상은 향상되지 않음.
Adverse events	NR (13%가 adverse events로 탈락됨)
Conclusion	MPH-ER은 ADHD의 감정적 증상들(emotional symptoms)에 유효하며, 강박-충동적 증상들과 자아개념 증상 호전에 긍정적인 영향을 나타냄
Notes	Funding : Medice
비돌림 위험도 평가	
※ Rosler(2009)와 동일한 연구대상자를 대상으로 한 연구로 비돌림 위험도를 평가하지 않음	

Spencer(2005)	
Methods	연구 디자인 : randomized, placebo-controlled, parallel study 사이트 수(국가) : NR (미국)
Participants	전체 N수 : 146명 평균 연령 : MPH군 35.6세/Placebo군 40.3세 남/녀 : 85명/61명 ADHD type : NR 포함기준 : DSM-IV 기준으로 ADHD 진단 받은 19-60세 사이의 성인 <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV-R 기준을 모두 만족시켜야 하며 • 어린시절부터 성인기까지 ADHD 증상이 만성적으로 지속 • ADHD에 의해 moderate to severe 수준의 장애가 확증 제외기준 : 임상적으로 의미있는 만성질환, 비정상적 baseline laboratory values, IQ 80 이하, delirium, dementia, 또는 amnesic disorders, 다른 불안정한 정신 상태 (조울증, 정신질환, 자살성), 약물 또는 알콜 남용 및 의존성, Mph 0.5 mg/kg/day 이상이나 그에 상응하는 약제를 이전에 사용했던 경우, 다른 기타 psychotropics 사용하는 경우, 임신한 여성
Interventions	두 그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH 82(SD 22)mg/day (104명) 2. Placebo 101(SD 19)mg/day (42명) 연구 기간: 6주
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Wechsler Adult Intelligence Scale—evised (WAIS-R) • the Wide Range Achievement Test—evised (WRAT-R) • CGI • AISRS
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Mph는 ADHD 증상을 치료전과 비교하였을 때 유의하게 감소시킴
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> • 부작용의 경우, Mph군에서 placebo보다 식욕감소 (27%/7%), 구갈 (35%/0%), 안 좋은 기분(moody) (30%/5%)이 유의하게 많이 나타남 • 심각한 심혈관계 부작용은 관찰되지 않았으나, 작은 수치이나 맥박이 유의하게 증가하였음. 혈압에 대한 변화는 없음
Conclusion	MPH는 성인 ADHD 환자 치료에 효과가 있다.
Notes	Funding : 본 연구는 National Institute of Mental Health (NIMH)에서 지원을 받았으며 Novartis Pharmaceuticals corporation에서 active medication에 부분적 지원을 받음
비돌림 위험도 평가	

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind 상태에서 연구자(의사)가 약물을 처방
결과평가에 대한 눈가림	낮음	조사자(raters)가 약물 배정에 대해 눈가림 됨
불충분한 결과자료	낮음	주요 outcome에서 LOCF 분석(ITT분석)
선택적 보고	낮음	일반적인 primary outcome 사용 (AISRS, CGI-S)

Tenenbaum(2002)	
Methods	연구 디자인 : crossover, double-blind, randomized placebo-control 사이트 수(국가) : 1개 기관(미국)
Participants	전체 N수 : 24명 평균 연령 : NR (follow-up : 42세(24-53세)) 남/녀 : NR (follow-up : 11명/13명) ADHD type : Combined type 진단 기준 : DSM-IV 배제 기준 : <ul style="list-style-type: none"> • heart condition, untreated thyroid condition 또는 틱 장애 • 연구 시작에 앞선 6개월 동안 active substance 또는 알콜 남용/알콜 의존증이 있었던 경우 • 임신부 또는 nursing female • neurological trauma, 만성질환, 신체적으로 허약하거나 저시력환자, 정신병 약제를 복용 중인 환자
Interventions	세 그룹 1. placebo (24명) 2. methylphenidate 10-45mg/day (24명) 3. pycnogenol® 1 mg/lb body weight (24명) 연구기간 : 12주
Outcomes	Barkley, ADSA, Copeland, Barratt, CPT, Brown 항목 평가 scale <ul style="list-style-type: none"> • 치료효과(treatment effects) • 기대효과(expectancy effects)
Results	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 효과의 경우, methylphenidate, pycnogenol®뿐만 아니라 placebo도 baseline에 비해 효과가 보임 • 기대효과의 경우, methylphenidate, pycnogenol®는 placebo에

	비교하였을 때 효과가 없음	
Adverse events	NR	
Conclusion	methylphenidate, pycnogenol®는 placebo에 비교하였을 때 효과의 유의적인 차이가 없으나, 이는 용량과 기간의 영향일 수 있으므로 향후 연구가 더 필요하다.	
Notes	Funding : Henkel Corporation	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	방법에 대한 구체적인 명시 없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	오직 약사와 상담의사만 어떤 약물중재가 효과가 있는지 결정할 수 있으므로 연구참여자 및 연구진의 눈가림을 유지
결과평가에 대한 눈가림	낮음	오직 약사와 상담의사만 어떤 약물중재가 효과가 있는지 결정할 수 있으므로 연구참여자 및 연구진의 눈가림을 유지
불충분한 결과자료	낮음	연구참여자 및 가능한 선택 비돌림에 대한 상세한 보고
선택적 보고	낮음	사용된 결과값들에 대한 상세히 보고

Turner(2005)	
Methods	연구 디자인 : crossover, randomized double-blind, placebo-controlled trial 사이트 수(국가) : 1개 기관(영국)
Participants	<p>전체 N수 : 24명 평균 연령 : 28.9세 남/녀 : NR ADHD type : ADHD inattentive type, ADHD combined type 진단기준 : DSM-IV (5-12세 사이 및 이전 6개월 동안의 증상에 대해) 포함기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADSA (attention-deficit scales for adults) 점수 172 이상 • NART verbal IQ score 90 초과 • MPH의 금기약을 복용하지 않음 • 정신분열증이나 substance abuse와 관련된 정신질환자, 조울증, 지난 2개월 이내에 물질 관련 질환이 없던 환자, 현재 심각한 우울증이 아닌 경우 • 전반적 발달장애 또는 틱 장애를 포함한 신경질환 과거력이 없는 환자, 고혈압과 심장질환 또는 간질 과거력이 없는 환자 • 모든 환자들은 연구 시작하기 12시간 전에 술, 카페인 복용을 하지 않도록 조언

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

	<p>받음</p> <ul style="list-style-type: none"> • attentional difficulties군은 DSM-IV의 진단기준에 적합하지 않으므로 기본분석에서 제외 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. methylphenidate 30mg/d - placebo (14명, attentional difficulties군 4명 포함) 2. placebo - methylphenidate 30mg/d (10명, attentional difficulties군 2명 포함) <p>연구 기간 : NR</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • visual analogue scales • cognitive effects (Pattern recognition memory (PRM), spatial span (SSP) task, rapid visual information processing (RVIP) task, spatial working memory (SWM) test) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • PRM과 SSP에서 ADHD에 대한 methylphenidate의 효과는 없었음 • methylphenidate는 RVIP test에서 target 민감도 performance를 향상시키고, 집중력을 지속시킴과 동시에 반응속도를 빠르게 해주었으며 통계적으로 유의하였음 • attentional difficulties군의 경우, ADHD군에 비해 약물에 대한 효과 (SWM total score)가 다르게 나타남($p=0.021$) 	
Adverse events	NR	
Conclusion	DSM-IV에 의해 진단받은 ADHD환자에 있어서 methylphenidate의 장기적사용은 임상적으로 neurocognitive sbstrates의 향상을 보여준다.	
Notes	Funding : Wellcome Trust Programme grant, Research Studentships from the Medical Research Council of the UK	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	구체적인 방법에 대한 언급없음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	연구참여자에 대한 상세한 보고
선택적 보고	낮음	결과변수를 명확하게 보고
다른 비돌림	불확실	언급없음

Verster(2008)		
Methods	연구 디자인 : double-blind, placebo-controlled, randomized, two-way, counter-balanced crossover design 사이트 수(국가) : 1개 기관 (네덜란드)	
Participants	<p>전체 N수 : 19명 평균 연령 : 38.3세 남/녀 : 11명/8명 ADHD type : NR 진단기준 : DSM-IV 포함기준 : 21~55세, 최소 3년 이상된 운전면허를 가지고 있는 성인</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9개 DSM-IV 기준에서 6개 이상이 만족한 경우, 5개 이상 만족 and/or 과행동 증후가 있는 경우 • 어렸을 때부터 지속적으로 ADHD 증상이 있는 경우 • 증상 정도의 중증도를 보이는 경우 <p>배제기준 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • methylphenidate에 반응이 없는 사람 • 알콜이나 약물 의존력이 있는 사람, 운전기능에 영향을 주는 약물 복용, 정신질환 및 하루에 5잔 이상 커피를 마시는 사람, 하루에 10가지 이상 흡연자 	
Interventions	<p>두 그룹</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. methylphenidate 14.7(10~30)mg/d - placebo (10명) 2. placebo - methylphenidate 14.7(10~30)mg/d (9명) <p>연구 기간 : 2003년 2월~2006년 2월</p>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Driving test : standard deviation of lateral position(SDLP, cm), standard deviation of speed(km/h) • Self-reports on driving ability and driving style : 0~20점 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • 운전 수행기능 향상은 methylphenidate 군이 placebo 군보다 유의하게 더 좋았음 • speed의 변이는 두군 간의 유의한 차이가 없음 	
Conclusion	methylphenidate에 양성반응을 보이는 성인 ADHD환자에서, methylphenidate는 운전 수행 기능을 향상시킴	
Notes	Funding : Utrecht Univ.	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	블록화나 층화 없이 난수를 이용한 무작위화 수행
배정순서 은폐	낮음	무작위화 코드(001-030)를 약국에서 저장해두고, 동의서를 환자에게 받을 때 그 숫자를 받도록 함

성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과

		이 숫자가 환자에게 할당되면 이에 따라 투약 계획이 결정됨
참여자/연구자에 대한 눈가림	높음	36일 중 22일째 환자들이 정확하게 본인들이 받은 약물이 무엇인지 추측할 수 있었다고 보고됨 불완전한 눈가림으로 운전 수행능력이 유의하게 차이남
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	loss 없음
선택적 보고	불확실	언급없음
다른 비둘림	낮음	washout period: 6~7일

Weisler(2012)	
Methods	연구 디자인 : randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre study 사이트 수(국가) : 37개 기관(미국)
Participants	전체 N수 : 422 평균 연령 : (18-55세) 남/녀 : 241/181 ADHD type : 정보 없으면 NR 포함기준 : <ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV (CAADID) 기준에 따른 ADHD 환자 • 스크리닝과 baseline에서 CGI-S 점수가 4점 이상인 환자 • baseline에서 성별 및 연령에 따라 SAARS-S:SV 점수가 다음 이상인 경우: 18-39세 남성 \geq 26, 여성 \geq 32; 40세 이상 남성 \geq 29, 여성 \geq 27 women 배제기준 : <ul style="list-style-type: none"> • major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, borderline personality disorder, or eating disorder 중 하나의 질병이 있는 경우 • 스크리닝 이전 3개월 이내에 mood stabilizer, antipsychotic, antidepressant or anxiolytic 등을 복용한 경우 • 자살시도 경험이 있거나 현재 자살 생각 또는 자살 행동을 보인 경우 • 스크리닝 이전 6개월 이내에 알콜 또는 니코틴, 카페인 등 물질 장애가 있었던 경우 • 정신지체로 알려졌거나 또는 의심되는 경우 • psychostimulant 치료제나 atomoxetine 또는 methylphenidate에 반응하지 않았던 과거력이 있는 경우
Interventions	여섯 그룹

	1. Placebo (74명) 2. Bavisant 1mg/d (71) 3. Bavisant 3mg/d (70) 4. Bavisant 10mg/d (73) 5. OROS-MPH 54mg/day (68) 6. Atomoxetine 80mg/d (142) 연구 기간 : 6주	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS-IV total score • CAARS-S:SV • DSM-IV ADHD total score • CGI-S • CGI-C • C-SSRS • treatment-emergent adverse events (TEAEs) 	
Results	<ul style="list-style-type: none"> • total ADHD-RS-IV score의 baseline과 6주 후의 차이는 placebo군의 경우 -8.8, atomoxetine -15.3, OROS-MPH는 -15.7로 atomoxetine 군과 OROS-MPH 군에서 유의하게 개선 • atomoxetine에서 total TEAE의 발생은 83.8%, OROS-MPH 군의 경우 82.4%이며 TEAE로 인해 중단한 경우는 atomoxetine 10.8%, OROS-MPH는 8.8% 	
Conclusion	Bavisant는 성인 ADHD 치료에 임상적으로 효과적이지 않음	
Notes	funding : Janssen Research & Development, LLC	
비돌림 위험도 평가		
비돌림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터로 무작위 배정
배정순서 은폐	낮음	센터로 총화하고, 상호 음성 반응 시스템을 적용하여 약물사용의 눈가림을 실시함 모든 약물을 약물간의 모양 크기 형태를 동일하도록 딱딱한 젤라틴 캡슐에 포장하였음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	모든 약물을 약물간의 모양 크기 형태를 동일하도록 딱딱한 젤라틴 캡슐에 포장하였음
결과평가에 대한 눈가림	불확실	언급없음
불충분한 결과자료	낮음	LOCF approach 사용하였고, ANCOVA를 사용하여 분석
선택적 보고	낮음	일반적으로 사용하는 outcome을 평가하고 명확히 보고함

발행일 2012. 7. 15
발행인 이선희
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

