

기면증의 약물 치료

한 진 규

고려대학교 안암병원 신경과

Pharmacotherapy for Narcolepsy

Jinkyu Han, M.D.

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital

Excessive daytime sleepiness(EDS) has recognized consequences such as road traffic accidents, impaired psychological functioning and reduced work performance. EDS can result from multiple causes such as sleep deprivation, sleep fragmentation, neurological, psychiatric and circadian rhythm disorders. Treating the underlying causes of EDS remains the mainstay of therapy but in those who continue to be excessively sleepy, further treatment may be warranted. Traditionally, the amphetamine derivatives, methylphenidate and pemoline(collectively sympathomimetic) psychostimulants were the commonest form of therapy for EDS, particularly in conditions such as narcolepsy. More recently, the advent of modafinil has broadened the range of therapeutic options. Modafinil has a safer side effect profile and as a result, interest in this drug for the management of EDS in other disorders, as well as narcolepsy, has increased considerably. There is a growing school of thought that modafinil may have a role to play in other indications such as obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome already treated by nasal continuous positive airway pressure but persisting EDS, shift work sleep disorders, neurological causes of sleepiness, and healthy adults performing sustained operations, particularly those in the military. However, until adequately powered randomized-controlled trials confirm long-term efficacy and safety, the recommendation of wakefulness promoters in healthy adults cannot be justified.

Key Words : Excessive daytime sleepiness, Psychostimulants, Antidepressant

서 론

최근 비공식적인 국내 연구 결과에서 성인 10명 중 한 명은 심한 주간 졸림을 호소하는 것으로 확인되었다. 그러나 현실적으로 많은 이가 주간 졸림을 병으로 생각하지 않고 있어 많은 병적 주간 졸림 환자들이 무방비 상태로 지내고 있다. 낮에 참을 수 없는 졸음이 쏟아져서 사고를 낸 적이 있거나 야간 수면을 늘려 차도 주간 졸림의 호전이 없고 짧은 낮잠으로도 주간 졸림이 크게 호전된다면 기면증을 의심해 봐야 한다. 기면증은 주간 졸림, 탈력발작, 가위눌림, 입면시 환

각, 수면 곤란 등의 증상을 특징으로 하는 질환으로 전체 인구의 0.09% 정도의 유병률을 가지고 있다.¹ 통계에 의하면 국내에도 40만 명 정도의 기면증 환자가 있을 것으로 추정되나 현재 병원을 찾아와서 치료받고 있는 환자 수는 만 명 이내로 대부분의 기면증 환자가 치료를 받고 있지 않음을 알 수 있다. 기면증 이외에 다양한 야간 수면 장애들이 주간 졸림의 원인이 되고 심한 주간 졸림은 원인을 분석 한 후 치료를 받으면 일상생활에 큰 문제가 없을 정도로 호전이 될 수 있는 질환이므로 신경과 의사들이 관심이 필요하다. 많은 항정신성 약물이 수면장애의 치료나 혹은 다양하게 수면을 변화시킬 목적으로 사용되고 있다. 수면 약물학은 임상 실제적인 면에서 보면 약물의 수면에 대한 작용양상을 이해함으로써 합리적인 처방을 할 수 있게 하며, 이론과 연구의 측면에서 보면 수면의 생리적 기전을 이해하는데 있어 필수적인 분야이다. 본 장은 주간 졸림에 관여되는 약물 치료를 중심으로

* Address of correspondence

Jinkyu Han, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Korea University

Anamdong 5 ga, Sungbuk gu, Seoul, Korea

Tel: +82-2-920-5837, Fax: +82-2-920-5742

E-mail: dystonia@hanmail.net

살펴보기로 한다.

본 론

1. 기면증(narcolepsy) 치료

1) 행동 치료

규칙적인 수면-각성 주기를 유지하고 수면 위생을 철저히 지키게 환자에게 교육하며, 가족의 이해와 협조를 유도해야 한다. 미리 가장 졸린 시간대를 정하고 10~20분 정도 낮잠을 취하는 방법이다. 이렇게 낮잠을 자고 나면 90~120분 정도는 개운한 상태가 유지되므로 주간 활동을 유지하는데 도움이 된다.² 또한 규칙적인 취침 시간과 기상 시간을 지키고 숙면을 위해 수면에 방해가 될 수 있는 알코올 복용이나 야간 운동 등은 피하는 것이 좋다. 고 탄수화물 식사는 졸림을 악화시키므로 운전을 앞두고 있거나 하는 경우에는 주의가 요구되고 만성 질환에 준하는 치료가 필요하므로 환자와 가족, 그리고 고용자들의 병에 대한 이해와 환자에 대한 배려가 필요하다. 또한 환자로 하여금 지지그룹과 유대를 형성하고, 기면병 환자 모임에 참여하도록 돕는 것이 매우 효과적인 방법이다.

2) 약물 치료

크게 세가지 측면에서 치료가 이루어지는데 첫째, 중추신경흥분제를 이용한 주간 과다수면의 치료, 둘째는 탈력 발작, 수면마비, 입면환각 등의 REM 수면 관련 증상에 대한 치료이며, 마지막으로 불량한 야간수면에 대한 조절이다.

(1) 주간 과다수면의 치료

A) Sympathomimetic drug

교감신경계를 흥분시키는 효과를 보이고 amphetamine, methylphenidate, pemoline등이 대표적인 약물이다. 약물 기전은 신경접합부에서 dopamine, noradrenaline, 그리고 ser- atonie등의 분비 증가와 재흡수(reuptake)을 억제시킴으로써 mono-aminergic 전달을 증강시킨다.³ Sympathomimetic drug 치료 이후 기면증 환자의 65~85%에서 주간 졸림 의 호전을 보였고 약물에 대한 내성은 사용 양과 기간 그리고 병합 치료제의 종류에 따라 다양하게 관찰되었다. 임신 시 태아에 끼치는 영향은 확실히 규명되지는 않았지만 가임 기간 동안에는 되도록 적은 용량의 약물 치료를 권장하고 있다.⁴

① Amphetamine

1927년 처음 만들어 진 후 1935년부터 Prinzmetal과 Bloom- berg가 처음으로 기면증 치료제로서 사용하였다.³ D와 L isomer 중 D isomer인 dexamphetamine이 좀더 효과적이고 현재 미국에서 두 번째로 많이 기면증 환자를 위해 처방 되고 있다. 하루에 60mg까지 사용이 가능하며 짧은 반감기 때문에(3~5시간) 하루에 3~4차례 처방이 필요하다. 사용자의 10%에서 교감신경 증가에 따른 흥분된 행동, 심계항진, 불면증, 신경과민 등이 발생될 수 있다.⁴ 하루 50~60mg 이상 용량은 야간 수면에 방해를 줄 수 있고 정상 혈압을 보인 대상 군에서 약물 복용 이후 혈압 상승의 부작용은 관찰되지 않았다.⁴

② Pemoline

과거 가장 많이 사용되던 약물로, 반감기가 24시간 정도로 길며, 발현 시간이 다른 약물보다 늦고, 치료의 순응도가 높은 장점이 있으나, 간 독성이 드물게 알려져 현재는 다른 약물에 반응이 없는 경우 선택적으로 사용할 수 있는 약물로 분류된다.³

③ Methylphenidate

1950년 Daly와 Yoss가 기면증 치료를 위해 처음으로 사용한 이후 현재 미국에서 기면증 환자의 주간 졸림 치료제로서 가장 널리 처방되고 있는 약물이다.⁵ 반감기가 3~4시간으로 발현시간이 빠르며, 부작용이나 내성의 발생이 다른 am- phetamine 계열 약물 보다 적다고 알려졌다. 5, 10, 20mg 로 하루 60mg 까지 사용할 수 있고 하루 최대 60~80mg까 지 사용 시 기면증 환자의 84%에서 만족할 만한 결과를 나타 냈다.⁵ 야간 수면에 끼치는 영향은 REM 잠복기를 증가시키고, 부작용으로는 신경과민, 두통, 불면증, 식욕부진, 심계항진 등의 교감신경 항진 증상이 나타날 수 있다.⁵

B) sympathomimetic drug

비sympathomimetic 약물로는 caffeine과 modafinil 등이 대표적인 약물이다.

① Caffeine

자연 알카로이드계로서 각성 효과를 위해 가장 널리 이용 되고 있다.⁶ 수면을 유도시키는 아데노신 수용기를 억제 시킴으로써 각성을 증진시킨다. 인스턴트 커피 한 컵에 40~105mg의 caffeine이 포함되어 있고 디카페인 커피에는 1~4mg의 caffeine이 포함되어 있다. 반감기가 3~12시간이므로 오후 늦게 복용은 불면증을 유발시킬 수 있다.⁷

② Modafinil

대표적인 bisympathomimetic 약물로서 반감기가 15시간 이상으로 하루에 한번 복용하면 되므로 기존의 약물보다 복용하기 간편하다. 89% 이상이 간으로 대사 되고 복용 2~4시간 이후에 혈장 농도가 최대가 된다. 간이 나쁜 환자들은 통상 사용량의 1/2 정도 사용을 권장한다. 작용 기전은 정확하지 않지만 많은 동물 실험에서 대뇌를 전반적으로 흥분시키는 다른 각성제들과는 달리 시상하부 근처에서 국한적으로 작용이 된다고 보고하고 있다.⁹ 그 외 글루타민(excitatory glutamine)을 증가시키고 국소적으로 GABA의 전달을 억제시켜 각성효과를 증진시킨다는 보고도 있다.¹⁰ 이런 시상하부를 통한 각성은 기존의 교감 신경 항진을 동반한 각성제보다 심계항진과 같은 부작용이 적게 나타나는 것으로 알려져 있다. 약을 끊은 뒤에 반동적으로 발생하는 졸림도 적은 것으로 되어 있고 야간 수면 구조에 영향을 주지 않는 점도 다른 각성제와 다른 점이라 할 수 있다.⁸ 발생하는 비렘수면 약물 상호 관계에 있어서는 간의 cytochrom P450에 관여하여 CYP 3A4, CYP1A2, CYP2B6 등의 효소를 유도시켜 이러한 효소들에 의해 대사 되는 약물(경구 피임약, cyclosporine A, theophylline)들의 혈중 농도가 감소 될 수 있고 CYP2C19, CYP 2C9 등의 효소들은 저해시켜 이러한 효소들에 의해 대사 되는 약물(diazepam, propranol, phenytoin, wafarin)들의 혈중 농도는 증가 될 수 있다.¹¹ 그리고 sympathomimetic 각성제인 methylphenidate, dexamphetamine 등과 같이 복용 시에는 별 다른 부작용은 없으나 탈력 발작 치료제인 tricyclic antidepressants(TCA)제제인 clomipramine과 같이 사용 시에는 72%에서 부작용이 보고 있었다.¹² 136주 장기간 사용하였을 때 9주간 사용할 시와 비슷하게 두통이 가장 흔한 부작용이었고 그 외 위 장관 장애, 어지럼증 등이 보고되었다.¹² 고혈압 환자 및 심근 경색 과거력이 있거나 신장 및 정신, 간장 질환 환자에게는 부작용이 아직까지 규명되지 않아 사용 시 주의를 요한다.¹² 기면증 환자에서 200mg~400mg 오전 한번 복용으로 주간 졸림 증상이 위약과 비교했을 시 3주 뒤부터 의미 있게 개선됨을 보여 주었고¹³ 그 외 충분한 기간 동안 지속적 상기도 양압술을 사용해도 주간 졸림을 호소하는 수면 무호흡 환자¹⁴와 야간 교대 근무 환자들의 졸림을 개선시키는데 효과가 있다고 보고되고 있다.¹⁵

(2) (cataplexy) 치료

탈력 발작이란 감정 변화에 따른 양측 성 근력 저하를 가리키며 이는 하행신경주행의 부적절한 자극에 의해서 발생된다.¹⁶ 이 증상은 기면증 환자에서 특징적으로 관찰되기 때문에 탈력 발작과 참을 수 없는 과도한 주간 졸림 증상만으로도 기

면증 진단이 가능하다.¹⁶ 렘 수면 중에 발생하는 근력저하가 감정의 자극에 의해 시간 장소의 구분 없이 발생하는 현상을 탈력 발작의 기본 병태 생리로 설명하고 렘 수면을 유발시키는 뇌교의 LDT(laterodorsal tegmentum) 세포와 PPT(Pedunculopontine nuclei)세포의 활성화와 함께 렘수면을 억제시키는 LC (locus celluleous), Raphe세포의 활성화 감소가 척수 운동 신경의 과분극(hyperpolarization)을 일으켜 운동 저하를 일으킨다고 설명한다.¹⁷

① 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, 이하 TCA)

작용기전을 보면 이들 모두 norepineprine(이하 NE)과 serotonin(이하 5-HT)의 합성과 대사를 감소시켜 noradrenergic, serotonergic 활동을 증가시키고 항콜린, 알파 억제, 항히스타민 양상을 보인다.¹⁸ 중추 β -adrenoreceptor의 수를 감소시키는 것 외에 여러 전두엽 부위에서 serotonin 수용체의 수와 기능을 변화시키고¹⁸ 전기생리학적 연구에서 TCA가 noradrenergic 그리고 serotonergic 신경 전달 시스템 사이에 기능적인 연결을 이룬다는 증거도 있다.¹⁹ 생화학적 효과의 측면에서 TCA가 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI)와 구별되는 점은 전반적으로 NE 재흡수를 억제하는 능력과 다양한 정도로 5-HT 재흡수를 억제하는 성질이며 이는 TCA가 SSRI보다 신경 전달 시스템에 미치는 영향에서 훨씬 “넓은 spectrum”을 가졌다고 말할 수 있다.²⁰ 부작용으로는 두통, 위장 장애, 성기능 저하, 입 마름, 변비, 어지럼증, 불면증, 손 떨림, 졸음, 저혈압이 보일 수 있고²¹ TCA의 수면 구조에 대한 영향은 렘수면을 억제시키고 제 2단계 수면을 증가시키며 서파 수면에 대한 영향은 아직 불분명하다. 1960년에 탈력 발작의 치료제로서 TCA 중 imipramine이 처음 사용된 이후²² 이중 맹검 연구를 통한 자료는 없지만 탈력 발작, 수면 마비, 입면 시 환각 등에 효용성이 입증되었다.²³⁻²⁵ Clomipramine은 보다 강력한 serotonin 재흡수 억제제이며 상대적으로 약한 norepinephrine 재흡수 억제제로서 강력한 렘수면 억제를 보인다. Clomipramine은 유럽에서 탈력 발작 치료제로 가장 많이 처방되고 있고²⁶ modafinil과 동시 사용 시에는 clomipramine 혈중 농도가 증가되므로 유의해서 사용해야 한다.²⁷ 25~74mg 사이의 용량이 가장 많이 처방되고 사용 2~4주부터는 내성이 생길 수 있다.²⁸ Imipramine, clomipramine 같이 졸음이 유발 될 수 있는 약물은 야간에 처방을 권장하고 Protryptiline 같이 각성을 유발시키는 약물은 오전에 처방을 권장한다.

② 선택적 세로토닌 재흡수억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

대부분의 SSRI들은 histaminergic, adrenergic에 대해 억제성이 아주 작은 범위이나 sertraline은 예외적으로 대략 imipramine의 1/4가량으로 histaminergic, adrenergic에 대해 억제성이 있다.²⁹ Muscarinic 수용체에 대한 SSRI의 활성은 fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, 그리고 sertraline에서는 무시할 정도이나, paroxetine는 항콜린성 작용을 나타낼 수 있다.²⁹ SSRI 약물은 기존의 TCA약물에서 보이는 두통, 위장 장애, 성기능 저하, 입 마름, 변비, 어지럼증, 불면증, 손 떨림 등의 부작용들이 훨씬 적은 것으로 보고되고 있다.³⁰ SSRI의 수면에 대한 작용을 보면 fluoxetine은 동물모델에서 5~40mg/kg의 용량에서 REM수면의 감소, NREM 수면의 증가를 보였고³³ citalopram과 fluvoxamine 또한 실험실 동물모델에서 REM 수면을 감소시킨다고 보고되었다.³³ 외상 후 기면증 환자에서 fluoxetine 20mg을 매일 사용한 후 시행한 수면 다원 검사에서도 렘수면의 저하, 서파수면의 증가를 포함한 야간 수면의 증가가 관찰되었다.³³ SSRI의 탈력 발작의 효과는 clomipramine과 비교한 실험에서 clomipramine을 25~150mg사용한 환자 11명을 fluoxetine 60mg으로 바꾼 결과 4명에서 증상 완화를 보였고 5명에서 별 다른 변화가 없었으며 2명에서 악화되는 소견을 보였다.³⁴ 4명의 기면증 환자에게 fluoxetine 20mg을 사용한 결과 92%에서 탈력 발작의 감소를 보였으며³⁵ TCA와 SSRI에 반응이 없던 3명의 기면증 환자에게 citalopram투여 8~10개월 후 탈력 발작의 저하가 관찰되었다는 보고도 있다.³⁶ 사용시 주의점으로는 당뇨, 간장 질환, 신장 질환, 간질 환자에게는 주의를 기울여야 하고 특히 selegiline 같은 MAO 억제제나 TCA 복용 환자에서 같이 사용시 serotonin 신드롬 발생에 주의해야 한다.³⁷

③ 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (Selective serotonin-NE reuptake inhibitor)

선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제는 SSRI와는 다르게 5-HT를 막는 효과는 NE의 재흡수 영향에 의해 보충이 된다. 이는 한번 투여로 β -adrenergic와 결합된 cAMP의 down-regulation을 촉진하는 유일한 항우울제이다. 탈력 발작에 관여하는 serotonin과 norepineprine을 동시에 증진시켜 주므로 탈력 발작에 큰 효과가 있다고 보고되고 있고 venlafaxine은 최근 미국에서 탈력 발작 치료제로 가장 많이 처방되는 약물 중에 하나이다.³⁸ 어떠한 약물로도 탈력 발작 조절이 어려운 4명의 기면증 환자에게 venlafaxine을 처방한 결과 3명에서 효과를 보았다는 보고가 있다.³⁸ 그 외 새

로운 약물인 viloxazine, reboxetine, atomoxetine에 의한 효과도 연구 중에 있다.³⁹⁻⁴¹

(3) 야간 수면의 치료

① Gammahydroxybutyrate (이하 GHB)

GHB는 수면유도에 관여하는 내생(endogenous)적인 물질로서 렘수면과 서파 수면 모두를 증가 시켜 견고한(consolidate) 수면에 관여한다.⁴² GHB를 복용한 기면증환자에서 주간 졸림, 탈력발작, 가위눌림, 입면시 환각, 수면 곤란 등의 증상이 호전됨이 보고되었고⁴² 탈력 발작의 효과도 탁월하여 현재 유일하게 FDA(미국)에서 허가된 탈력 발작 치료제이다. GHB의 약물효과는 빠르나 반감기가 짧아 입면 직전에 복용하고 수면 중 이차 복용이 필요하다. 부작용으로는 위장 장애, 체중 감소, 졸림 등이 있고 적정 용량 이상으로 사용될 시 경기 혹은 사망까지 보고되어 환자에게 충분한 교육 이후 허가받은 기관에서 처방되고 있다.

REFERENCES

- Roth T, Roehrs TA. Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clin Ther* 1996;18:562-576.
- Helmus T, Rosenthal L, Bishop C, et al. The alerting effects of short and long naps in narcoleptic sleep deprived, and alert individuals. *Sleep* 1997;20:251-257.
- Prinzmetal M, Bloomberg W. Use of Benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA* 1935; 105:2051-2054.
- Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27-78.
- Yoss RE, Daly DD. Treatment of narcolepsy with Ritaline. *Neurology* 1959;9:171-173.
- A. Smith, Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1243-1255.
- H.G. Mandal, Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol* 2005;40:1231-1234.
- Y.N. Wong, L. Wang, L. Hartman, D. Simcoe, Y. Chen, W. Laughton, R. Eldon, C. Markland and P. Grebow, Comparison of the single-dose pharmacokinetics and tolerability of modafinil and dextroamphetamine administered alone or in combination in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998;38:971-978.
- T. Ishizuka, Y. Sakamoto, T. Sakurai and A. Yamatodani, Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2004;339:143-146.
- L. Ferraro, T. Antonelli, W.T. O'Connor, S. Tanganelli, F.A. Rambert and K. Fuxe, Modafinil: an antinarcoleptic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry* 1997;42:1181-1183.
- P. Robertson, H.H. DeCory, A. Madan and A. Parkinson, In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab Dispos* 2000;28:664-671.

12. Circa Pharmaceuticals, Inc.. Provigil (Modafinil) patient information. Copiague, NY 1997.
13. M.M. Mitler, J. Harsh, M. Hirshkowitz and C. Guilleminault, Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL(R)) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 1 2002;231-243.
14. A.I. Pack, J.E. Black, J.R. Schwartz and J.K. Matheson, Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am, J Resp Crit Care Med* 2001;164:1675-1681.
15. P.K. Schweitzer, G.A. Kader and J.K. Walsh, Modafinil enhances alertness and performance during four consecutive stimulated night shifts. *Sleep* 2002;25(suppl 1):158.
16. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer H et al: Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999; 22:77-87.
17. Guilleminault C, Wilson RA, Dement WC: A study on cataplexy. *Arch Neurol* 1974;32:255-261.
18. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumack B: Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA* 1987;257:521-526.
19. Goodwin DA, Lally KP, Null DM Jr: Extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac dysfunction from tricyclic antidepressant overdose. *Crit Care Med* 1993;21:625-627.
20. Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, et al: Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:513-516.
21. R.J. Baldessarini, Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: J.G. Hardman and L.E. Limbirt, Editors, The pharmacological basis of therapeutics(10th ed.), New York: McGraw-Hill, 2001;447-459.
22. H. Akimoto, Y. Honda and Y. Takahashi, Pharmacotherapy in narcolepsy. *Dis Nerv Syst* 1960;21:704-706.
23. M.D. Gross, A note on cataplexy treated with protriptyline. *Dis Nerv Syst* 1969;30-418.
24. H.S. Schmidt, R.W. Clark and P.R. Hyman, Protriptyline: an effective agent in the treatment of the narcolepsycataplexy syndrome and hypersomnia. *Am J Psychiatry* 1977;134:183-185.
25. J.L. Bourdillon, Treatment of narcolepsy. *Br Med J* 1 1971;670.
26. J.D. Parkes and M. Schachter, Clomipramine and clonazepam in cataplexy. *Lancet* 1979;2:1085-1086.
27. M. Grözinger, S. Härtter, C. Hiemke, E.U. Griese and J. Röschke, Interaction of modafinil and clomipramine as comedication in a narcoleptic patient. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:127-129.
28. M. Linnoila, D. Simpson and T. Skinner, Characteristics of therapeutic response to imipramine in cataplectic men. *Am J Psychiatry* 1980;137:237-238.
29. R.J. Baldessarini, Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: J.G. Hardman and L.E. Limbirt, Editors, The pharmacological basis of therapeutics(10th ed.), New York: McGraw-Hill, 2001;447-459.
30. N. Langdon, J. Shindler, J.D. Parkes and S. Bandak, Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-373.
33. Y.K. Wing, S. Lee, H.F. Chiu, C.K. Ho and C.N. Chen, A patient with coexisting narcolepsy and morbid jealousy showing favourable response to fluoxetine. *Postgrad Med J* 1994;70:34-36.
34. M. Schachter and J.D. Parkes, Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43: 171-174.
35. N. Langdon, J. Shindler, J.D. Parkes and S. Bandak, Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-373.
36. S.S. and Shubin, R.A., The use of citalopram in resistant cataplexy. *Sleep Med* 1:313-316.
37. USP Dispensing Information, Greenwood Village, CO:MICROMEDEX; 2002.
38. M. Smith, J.D. Parkes and M. Dahlitz, Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1996;5(Suppl 1):217.
39. C. Guilleminault, J. Mancuso, M.A. Salva, B. Hayes, M. Mitler, G. Poirier and J. Montplaisir, Viloxazine hydrochloride in narcolepsy: a preliminary report. *Sleep* 1986;9:275-279.
40. O., de la Llave, Y., Barrio, S., Granizo, J.J. and Garcia-Borreguero, D., Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 24;282-285.
41. C.J. Kratochvil, B.S. Vaughan, M.J. Harrington and W.J. Burke, Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1165-1174.
42. Lammers GJ, Arends J, Declerk AC, et al: Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993; 16:216-220.