

졸피뎀 유발 섬망의 발생률 및 위험요인

단국대학교병원 ¹내과, ²신경과

김영민¹ · 이소라¹ · 정지연¹ · 신경황¹ · 김도형¹ · 김지현² · 지영구¹

Incidence of and Risk Factors for Zolpidem-Induced Delirium

Young Min Kim¹, Sora Lee¹, Ji Yun Jung¹, Kyoung Hwang Shin¹, Doh Hyung Kim¹, Jee Hyun Kim², and Young-Koo Jee¹

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Neurology, Dankook University Hospital,
Dankook University Medical College, Cheonan, Korea

Background/Aims: Zolpidem is a safe and effective drug for the treatment of insomnia. However, there are some reports of adverse effects, such as delirium, after administration of zolpidem. The aim of this study was to evaluate the incidence of and risk factors for zolpidem-induced delirium.

Methods: This retrospective study enrolled 481 patients who were admitted to hospital and received zolpidem between January and May 2011. We analyzed the incidence and risk factors associated with zolpidem-induced delirium.

Results: Zolpidem-induced delirium occurred in 19 of 481 (4.0%) patients. Zolpidem-induced delirium was significantly associated with old age (≥ 65 years; odds ratio [OR] = 4.35, 95% confidence interval [CI] = 1.52-12.44, $p = 0.006$) and co-administration of benzodiazepine (OR = 4.30, 95% CI = 1.52-12.12, $p = 0.006$). When males > 65 years-old took both benzodiazepine and zolpidem simultaneously, the incidence of delirium was notably elevated (OR = 6.04, 95% CI = 1.80-20.20, $p = 0.003$). Other factors, including dosage, did not influence the occurrence of delirium.

Conclusions: Old age and co-administration of benzodiazepine were independent risk factors for zolpidem-induced delirium. Therefore, a detailed medical history should be taken before prescribing zolpidem to an older person, and zolpidem should be used cautiously, with careful monitoring, in these patients. (Korean J Med 2013;84:804-809)

Keywords: Benzodiazepines; Delirium; Dyssomnias; Zolpidem

서 론

불면증은 유병률이 17% 정도인 매우 흔한 증상이다[1].

불면증은 두통, 어지럼증, 만성피로 등의 신체 증상, 기억력이나 집중력 등의 인지기능 저하, 우울이나 불안과 같은 정동 증상을 야기해 삶의 질을 떨어뜨린다. 또한 수면장애가

Received: 2012. 11. 2
Revised: 2012. 12. 13
Accepted: 2012. 12. 26

Correspondence to Young-Koo Jee, M.D., Ph.D.
Departments of Internal Medicine, Dankook University Hospital, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea
Tel: +82-41-550-3923, Fax: +82-41-550-3256, E-mail: ykjee@dankook.ac.kr

This research was supported by a grant from Korea Food & Drug Administration in 2012.

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있는 경우 우울증과 같은 기분장애가 흔히 동반되어 자살률이 4배 정도 높고[2,3], 수면을 유지하기 위한 약물 의존도가 생길 수 있어, 이로 인한 사회 경제적 부담이 큰 문제이다[4-7].

특별한 이유 없이 혹은 심리적 요인으로 불면증을 호소할 때 일차성 불면증이라고 하며, 이를 치료하기 위해 수면제가 사용되는 경우가 많다. 졸피뎀(zolpidem) 이전에 널리 사용되었던 대표적인 수면제인 벤조디아제핀(benzodiazepine)은 총 수면시간과 수면의 연속성을 증진시켰으나, 낮 동안의 졸림이나 전향적 기억상실증을 유발하고 심각한 신체적 의존과 남용의 가능성이 있는 약이었다[8]. 이후 개발된 졸피뎀은 짧은 반감기로 인해 낮 동안의 잔류 진정효과가 적고, 벤조디아제핀과는 달리 항경련, 항불안 작용이 거의 없다고 알려져 있다. 장기적인 사용 후에도 내성, 의존성, 남용의 위험성이 낮다[9,10]. 이러한 이유로 졸피뎀은 의사와 환자 모두 안심하고 사용할 수 있는 약으로 인식되고 있으며, 최근 불면증에 많이 처방되고 있다.

최근 졸피뎀을 복용한 환자에서 환각, 악몽, 섬망 등의 중추신경계 부작용이나 수면 중 이상행동이 발생한다는 여러 보고가 있다[11-18]. 이처럼 졸피뎀이 중추신경계에 미치는 유해 사례가 있지만, 이에 대한 체계적인 연구는 많지 않다. 이에 저자들은 졸피뎀을 복용한 후 섬망이 발생한 환자들의 실태를 파악하고 섬망 발생에 영향을 미치는 위험요인에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2011년 1월부터 2011년 5월까지 단국대학교 병원에 입원한 환자 중 불면으로 졸피뎀을 복용한 481명을 대상으로 하였다. 졸피뎀 유발 섬망은 DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition)에 근거하여 의식 상태나 인지기능 등에 문제가 없었던 환자가 졸피뎀을 복용한 뒤 갑자기 의식의 저하나 혼란 등의 의식 장애, 지남력이나 언어력 저하 등의 인지기능 장애, 과다행동이나 이상행동 등의 정신운동장애가 발생하였고, 졸피뎀 투약을 중단한 이후 증상이 소실된 경우로 정의하였다. 의식이나 인지기능 등에 이상이 없었던 입원 환자가 졸피뎀 복용 후 이상 증상이 발생한 경우에는 해당과의 전문의나 전공의를 포함한 1명 이상의 의사와 해당 환자의 담당 간호사를 포함한 1명 이상의

간호사가 함께 진단에 참여하여 의식 수준과 지남력 등을 평가하여 섬망 여부를 진단하였다.

연구 방법

환자에 대한 자료는 단국대학교 병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 의무 기록 조사를 통해 수집하였고, 후향적으로 분석하였다. 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), 기저질환, 졸피뎀 복용 시점의 혈청 creatinine과 간기능 검사 결과, 졸피뎀과 동시 복용한 약제, 졸피뎀 용량 등을 조사하였다. 65세 이상을 노인, BMI 25 kg/m² 이상을 비만으로 정의하였고, 기저질환은 고혈압, 당뇨병, 뇌혈관 질환과 파킨슨병 등의 신경계 질환, 정신분열증과 우울증 등의 정신질환, 천식과 만성폐쇄성 폐질환 등의 기저질환을 확인하였다. 졸피뎀 복용 시점의 간기능 검사가 정상 참고치보다 높게 상승한 경우를 간기능 이상, creatinine 청소율이 50 mL/min/1.73 m² 미만을 신기능 저하로 정의하였다. 졸피뎀의 대사 및 효과에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 마약성 진통제, 벤조디아제핀, 항우울제, 항정신병제, 오메프라졸, 항히스타민제, 리팜핀 등의 병용 투약 여부를 조사하였다. 졸피뎀 용량은 5 mg, 10 mg, 10 mg 이상으로 분류하였다.

통계 분석

모든 자료는 통계 분석 프로그램인 SPSS 18.0을 사용하여 분석하였다. 변수는 빈도 및 백분율로 나타내었다. 환자의 여러 가지 위험요인들과 졸피뎀 유발 섬망 발생과의 연관성 평가에는 카이제곱 검정 혹은 Fisher's exact test가 사용되었다. 단변량 분석에서 *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 유의한 차이를 보인 변수들은 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 섬망 발생과의 관련성을 교차비(odd ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하여 평가하였다.

결 과

연구기간 중 졸피뎀을 복용한 환자는 481명이었으며, 남자가 251명(52.2%), 여자가 230명(47.8%)으로 평균연령은 60 ± 15세(15-91)였다. 과거 병력은 고혈압 환자의 빈도가 42.2%로 높았고, 당뇨 26.8%, 뇌혈관 질환과 파킨슨병 등의 신경계 질환 10.4%, 정신분열증과 우울증 등의 정신질환 5.4%, 천식과 만성폐쇄성 폐질환은 5.2%에서 관찰되었다. 졸피뎀 복용

Table 1. Demographic characteristics of the study subjects

	Total (n = 481, %)	Delirium (n = 19, %)
Age, yr	60 ± 15	68 ± 14
Sex, male	251 (52)	10 (53)
BMI, kg/m ²	23 ± 4	23 ± 4
Underlying disease		
HTN	203 (42)	9 (47)
DM	129 (27)	6 (32)
Renal insufficiency	41 (9)	0 (0)
Abnormal LFT	81 (17)	0 (0)
COPD, bronchial asthma	25 (5)	0 (0)
CVA, Parkinson's disease	50 (10)	1 (5)
Schizophrenia, MDD	26 (5)	1 (5)
Co-administration		
Antipsychotics	30 (6)	0 (0)
Antidepressant	54 (11)	3 (16)
Benzodiazepine	56 (12)	5 (26)
Opioid	58 (12)	2 (11)
Antihistamine	19 (4)	2 (11)
Rifampin	11 (2)	0 (0)
Omeprazole	20 (4)	1 (5)
Zolpidem dose		
5 mg	174 (36)	7 (37)
10 mg	291 (61)	12 (63)
> 10 mg	16 (3)	0 (0)

BMI, body mass index; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; LFT, liver function test; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; MDD, major depressive disorder.

Table 2. Significant risk factors for zolpidem-induced delirium

Factor (delirium incidence, %)	Univariate	Multivariate	
	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age			
≥ 65 yr: 14/204 (6.9)	0.005	4.35 (1.52-12.44)	0.006
< 65 yr: 5/277 (1.8)			
Co-administration of BZD			
Yes: 6/56 (10.7)	0.006	4.30 (1.52-12.12)	0.006
No: 13/425 (3.1)			
Old age (≥ 65 yr) + BZD			
Yes: 5/21 (23.8)	0.001	6.04 (1.80-20.20)	0.003
No: 14/460 (3.0)			

The significance of differences was evaluated by Pearson's chi-square test and binary logistic regression. BZD, benzodiazepine.

시점에 간기능 이상을 보이는 환자가 16.8%였고, 신기능이 저하되어 있는 환자는 8.5%였다. 졸피뎀과 동시 복용한 약제로는 마약성 진통제(12.1%), 벤조디아제핀(11.6%), 항우울제(11.2%)의 빈도가 높았고, 항정신병제(6.2%), 오메프라졸(4.2%), 항히스타민제(4.0%), 리팜핀(2.3%) 등이 그 뒤를 따랐다. 졸피뎀 용량은 36.2%에서 5 mg, 60.5%에서 10 mg, 3.3%에서 10 mg 이상으로 관찰되었다(Table 1).

졸피뎀을 복용한 후 섬망이 발생한 환자는 모두 19명이었고, 4.0%의 발생률을 보였다. 65세 이상 노인이 졸피뎀을 복용한 경우, 65세 미만이 복용한 경우 보다 섬망 발생이 유의하게 높았다(OR 4.35, 95% CI 1.52-12.44, *p* = 0.006). 고혈압(*p* = 0.642), 당뇨(*p* = 0.633), 신경계 질환(*p* = 0.455), 정신질환(*p* = 0.978), 천식과 만성폐쇄성 폐질환(*p* = 0.298), 간기능 이상(*p* = 0.617), 신기능 저하(*p* = 0.175) 등의 기저 질환과 섬망 발생 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 벤조디아제핀과 동시 복용한 경우 섬망 발생이 유의하게 높았으며(OR 4.30, 95% CI 1.52-12.12, *p* = 0.006), 마약성 진통제(*p* = 0.834), 항우울제(*p* = 0.520), 항정신병제(*p* = 0.251), 오메프라졸(*p* = 0.806), 항히스타민제(*p* = 0.133), 리팜핀(*p* = 0.496) 등의 다른 약물과의 동시 복용은 섬망 발생과 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 특히 65세 이상 노인이 벤조디아제핀과 졸피뎀을 동시 복용한 경우 상당히 높은 섬망 발생률(OR 6.04, 95% CI 1.80-20.20, *p* = 0.003)을 보였다. 졸피뎀 용량과 섬망 발생 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(*p* = 0.646). 65세 이상 노인과 65세 미만의 젊은 성인으로 나누어 비교하였을 때도 용량과 섬망 발생은 유의한 차이가 없었다.

Table 3. Non-significant risk factors for zolpidem-induced delirium

Underlying disease (incidence, %)	<i>p</i> value	Co-administration (incidence, %)	<i>p</i> value
HTN		Antipsychotics	
Yes: 9/203 (4.4)	0.642	Yes: 0/30 (0.0)	0.251
No: 10/278 (3.6)		No: 19/451 (4.2)	
DM		Antidepressant	
Yes: 6/129 (4.7)	0.633	Yes: 3/54 (5.6)	0.520
No: 13/352 (3.7)		No: 16/427 (3.7)	
Renal insufficiency		Opioid	
Yes: 3/41 (7.3)	0.175	Yes: 2/58 (3.4)	0.834
No: 16/440 (3.7)		No: 17/423 (4.0)	
Abnormal LFT		Antihistamine	
Yes: 4/81 (4.9)	0.617	Yes: 2/19 (10.5)	0.133
No: 15/400 (3.8)		No: 17/462 (3.7)	
COPD, asthma		Rifampin	
Yes: 0/25 (0.0)	0.298	Yes: 0/11 (0.0)	0.496
No: 19/437 (4.2)		No: 19/470 (4.0)	
CVA, Parkinson's disease		Omeprazole	
Yes: 1/50 (2.0)	0.455	Yes: 1/20 (5.0)	0.806
No: 18/431 (4.2)		No: 18/461 (3.9)	
Schizophrenia, MDD		Zolpidem dose	
Yes: 1/26 (3.8)	0.978	5 mg: 8/166 (4.6)	0.646
No: 18/455 (4.0)		≥ 10 mg : 11/296 (3.8)	

The significance of differences was evaluated using Pearson's chi-square test.

HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; LFT, liver function test; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; MDD, major depressive disorder.

그 외에 속쓰림과 심계항진이 각각 1예씩 보고되었으며, 낙상을 포함한 다른 부작용은 관찰되지 않았다(Tables 2 and 3).

고 찰

본 연구 결과 65세 이상 노인이 졸피뎀을 복용한 경우 65세 미만의 젊은 성인이 복용한 경우보다 섬망의 발생률이 4.4배 증가하였다. 일반적으로 고령은 섬망의 위험요인이다[19]. 노인에서 섬망이 많이 발생하는 이유로는 전반적 신체 상태의 취약함, 시청각 기능을 포함한 감각능력의 손상 등을 원인으로 생각해 볼 수 있다[20]. 또한 노인에서 약동학은 젊은 성인과는 다르게 나타나는 경우가 많다. 이전의 연구에서 졸피뎀의 경우 고령 환자에서는 시간-농도 곡선에서 최고 농도(Cmax)와 곡선 아래 부분 면적(area under the curve, AUC)이 젊은 성인에서보다 증가하고, 경구 청소율이 감소하며, 반감

기가 길어져 부작용이 증가한다는 보고가 있다[11,21,22]. 졸피뎀은 용량에 따라 부작용 발생률의 차이가 있다고 알려져 있어[23] 미국식품의약청에서는 노인환자에게 졸피뎀을 5 mg, 저용량으로 처방할 것을 권장하고 있다. 하지만 본 연구에서는 졸피뎀 용량에 따른 섬망 발생률의 차이를 확인할 수 없었다. 이것은 분석 대상 환자수가 적었기 때문일 가능성이 높다. 졸피뎀 용량과 부작용 발생에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

또 다른 결과는 졸피뎀과 벤조디아제핀을 동시에 복용한 경우 섬망의 발생률이 4.3배 높았다. 이러한 결과는 약물 간의 상호작용을 고려해 볼 수 있다. 졸피뎀은 CYP 3A4 isoenzyme을 통해 대사되므로 이 과정을 통해 대사 되는 다양한 약물들과 상호작용을 일으킨다[22]. 노인에서 특히 질병을 앓고 있는 경우나 여러 가지의 약물을 복용하는 경우에 약물 상호작용이 더 흔히 발생한다. 본 연구에서는 CYP 3A4에 의해

대사되거나 CYP의 활동을 억제하는 항우울제, 벤조디아제핀, 오메프라졸 등의 약물과 졸피뎀을 동시 복용한 경우를 조사하였으며, 벤조디아제핀이 동시에 투여되었을 때 섬망 발생이 증가하였다. 각성 및 의식기능에 주요한 역할을 하는 신경전달물질들인 acetylcholine, dopamine, norepinephrine, serotonin, histamine, γ -aminobutyric acid (GABA) 등도 섬망과 밀접한 관련이 있을 것으로 추정되며, 이들에 작용하는 약물인 벤조디아제핀을 포함한 다양한 진정수면제도 섬망의 유발 및 악화요인으로 작용한다고 알려져 있다[19]. 섬망의 주요 증상인 수면장애를 치료하기 위해 벤조디아제핀이 많이 사용되고 있지만 실제로는 치료 효과가 적고 오히려 섬망을 악화시킬 수 있다는 보고도 있다[24]. 이러한 이유로 벤조디아제핀과의 동시 복용이 졸피뎀 유발 섬망의 발생을 높인다고 설명할 수 있을 것이다. 특히 65세 이상 노인이 벤조디아제핀과 졸피뎀을 동시에 복용한 경우, 그렇지 않은 경우와 비교하여 섬망의 발생률이 6.04배로 상당히 증가하였다. 위와 같은 결과로 미루어 고령 환자에게 졸피뎀을 처방할 때는 환자의 투약력에 대한 면밀한 조사가 필요하며 벤조디아제핀 계열의 약물을 복용하고 있는 경우에는 졸피뎀의 처방을 신중히 고려해야 할 것이다.

항히스타민제와 같이 복용한 경우 10.5%에서 섬망이 발생하였으며 그렇지 않은 군은 3.7%로 통계적으로 유의하지는 않지만 졸피뎀 유발 섬망의 발생률이 높은 경향을 보였다. 이는 항히스타민제 자체가 졸림, 진정 등의 부작용이 있고 드물게 섬망을 유발할 수 있다고 알려져 있으며 이로 인해 항히스타민제와 졸피뎀을 동시에 복용한 경우 섬망의 발생률이 높음을 생각해 볼 수 있다. 항히스타민제의 종류에 따른 섬망 발생률의 차이는 없었다.

본 연구의 제한점으로는 단일기관에서 후향적으로 시행한 연구이며 병원에 입원한 환자만을 대상으로 하였기 때문에 결과를 일반화하는 데는 한계가 있다. 또한 일반적으로 알려진 입원 환자에서 섬망의 발생률이 10-20% 정도이며, 압환자에서 많게는 85% [25]까지 보고되는 것에 비하여, 본 연구는 7%로 적은 발생률을 보였다. 본 연구는 자발적 약물부작용 신고 자료를 기반으로 진행하였기 때문에 실제로 섬망이 발생하였더라도 보고하지 않고 누락된 경우가 있었을 가능성이 있다. 또한 의료진들은 뚜렛이 드러나는 과활동성 아형(subtype)의 섬망만을 인지하는 경향이 있기 때문에[26-28], 많은 수가 진단되지 않고 간과되었을 가능성이 있다. 그리고

본 연구에서는 질환의 중증도, 중환자실 치료 여부 등과 같이 섬망 발생에 영향을 줄 수 있는 다양한 다른 원인들에 대한 조사는 이루어지지 않았다. 졸피뎀 복용과 섬망 발생과의 관련성을 더욱 효과적으로 밝히려면 졸피뎀을 복용하지 않고 섬망이 발생한 환자를 대조군으로 하는 비교 연구가 이루어져야 할 것이다.

졸피뎀은 부작용이 적은 안전한 약으로 인식되어 널리 사용되고 있는 수면제이지만 도입 초기에는 인지되지 못한 중추신경계 부작용이 계속해서 제기되고 있고, 안전성에 대한 체계적인 국내외 보고는 드문 실정이기 때문에 향후 더 잘 계획된 방법으로 졸피뎀이 섬망의 발생과 악화에 미치는 영향에 대한 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

요 약

목적: 졸피뎀은 불면증의 치료로 안전하고 효과적인 약물이다. 하지만 졸피뎀을 복용한 후 섬망과 같은 부작용이 발생했다는 보고가 있다. 졸피뎀 유발 섬망의 발생률과 위험요인에 대해 연구하였다.

방법: 2011년 1월부터 2011년 5월까지 입원하여 졸피뎀을 복용한 481명의 환자를 대상으로 졸피뎀 유발 섬망의 발생률과 위험요인에 대하여 후향적으로 분석하였다.

결과: 졸피뎀을 복용한 481명 가운데 19명(4.0%)에서 섬망이 발생하였다. 65세 이상의 고령(OR = 4.35, 95% CI = 1.52-12.44, $p = 0.006$)과 벤조디아제핀과의 동시 복용(OR = 4.30, 95% CI = 1.52-12.12, $p = 0.006$)이 졸피뎀 유발 섬망과 유의하게 연관되었다. 특히 65세 이상의 고령 환자가 벤조디아제핀과 졸피뎀을 동시에 복용한 경우에는 상당히 높은 섬망 발생률(OR 6.04, 95% CI 1.80-20.20, $p = 0.003$)을 보였다. 졸피뎀 용량을 포함한 다른 요인들은 섬망 발생에 영향을 미치지 않았다.

결론: 고령과 벤조디아제핀과의 동시 복용이 졸피뎀 유발 섬망의 독립적인 위험인자이다. 따라서 노인에게 졸피뎀을 처방하기 전에는 철저한 약물 복용력 확인이 필요하고 신중한 사용과 주의 깊은 감시가 필요하다.

중심 단어: 벤조디아제핀; 섬망; 불면증; 졸피뎀

REFERENCES

1. Ohayon MM, Hong SC. Prevalence of insomnia and associated factors in South Korea. *J Psychosom Res* 2002; 53:593-600.
2. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 2004;25:147-155.
3. Kales JD, Kales A, Bixler EO, et al. Biopsychobehavioral correlates of insomnia, V: clinical characteristics and behavioral correlates. *Am J Psychiatry* 1984;141:1371-1376.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6: 97-111.
5. Berry RB, Harding SM. Sleep and medical disorders. *Med Clin North Am* 2004;88:679-703.
6. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update: an American academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006;29:1415-1419.
7. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 2006;29:1398-1414.
8. Zhdanova IV. Advances in the management of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1573-1579.
9. Kim SJ. Pharmacotherapy of insomnia. *J Korean Med Assoc* 2009;52:719-726.
10. Kim L. Stress, sleep physiology, and related insomnia disorders. *J Korean Med Assoc* 2010;53:707-716.
11. Langtry HD, Benfield P. Zolpidem: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40:291-313.
12. Toner LC, Tsambiras BM, Catalano G, Catalano MC, Cooper DS. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:54-58.
13. Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Ann Pharmacother* 2001;35:1562-1564.
14. Freudenreich O, Menza M. Zolpidem-related delirium: a case report. *J Clin Psychiatry* 2000;61:449-450.
15. Sharma A, Dewan VK. A case report of zolpidem-induced somnambulism. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:74.
16. Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem: sleepwalking: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1265-1266.
17. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002;3: 323-327.
18. Siddiqui F, Osuna E, Chokroverty S. Writing emails as part of sleepwalking after increase in Zolpidem. *Sleep Med* 2009;10:262-264.
19. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998;13:204-212.
20. Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:345-352.
21. Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem: therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:142-153.
22. Olubodun JO, Ochs HR, von Moltke LL, et al. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:297-304.
23. Pies RW. Dose-related sensory distortions with zolpidem. *J Clin Psychiatry* 1995;56:35-36.
24. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-237.
25. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry* 1983;140:1048-1050.
26. Pompei P, Foreman M, Cassel CK, Alessi C, Cox D. Detecting delirium among hospitalized older patients. *Arch Intern Med* 1995;155:301-307.
27. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Confusional States*. New York: Oxford University Press, 1992;115:1242-1243.
28. Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill. *Clin Geriatr Med* 2000;16:357-372.