

Sławomir Murawiec, Andrzej Mielecki

ZŁOŻONE ZACHOWANIA W CZASIE SNU (SPRZĄTANIE, GOTOWANIE,
PRZYJMOWANIE LEKÓW) PO WYŻSZYCH DAWKACH MIDAZOLAMU - OPIS
PRZYPADKU

COMPLEX SLEEP-RELATED BEHAVIORS IN THE COURSE OF TREATMENT WITH
HIGHER DOSES OF MIDAZOLAM - CASE REPORT

Centrum Zdrowia Psychicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Kierownik; dr n. med. Katarzyna Prot-Klinger

Streszczenie

Podawanie leków nasennych może wiązać się ze złożonymi czynnościami wykonywanymi w trakcie snu, bez kontroli świadomości. Te czynności to sprzątanie, gotowanie, prowadzenie pojazdów. W pracy przedstawiono opis pacjentki leczonej z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych, która po wyższych dawkach midazolamu sprzątała oraz gotowała i spożywała posiłki w ciągu nocy. Zachowania te objęte były niepamięcią. Opisano jeszcze jedno zachowanie zagrażające pacjentce - przyjmowanie niekontrolowanych ilości leków w ciągu nocy.

Summary

Treatment with hypnotics can be related with complex sleep-related behaviors such as cooking, cleaning or driving. The paper present the case story of bipolar female patient with such behaviors connected with higher doses of midazolam. The patient without conscious control prepared and ate meals in three nights after intake of midazolam. Another dangerous behavior which was not described in the literature previously was observed. The patient took psychotropic medication without control during this sleep related behaviors.

Słowa kluczowe: leki nasenne, złożone zachowania w trakcie snu

Keywords: hypnotics, complex sleep-related behaviors

Zaburzenia snu o typie bezsenności należą do najczęstszych problemów zdrowotnych zarówno w populacji ogólnej jak i wśród osób z zaburzeniami psychicznymi i chorych psychicznie. Na bezsenność przewlekłą o czasie trwania powyżej miesiąca i prowadzącą do pogorszenia funkcjonowania w czasie dnia choruje od 9 do 15 % ludności w krajach rozwiniętych, a około 15-20% ludności skarży się na przygodne zaburzenia snu [1]. Jeśli chodzi o populacje osób leczonych psychiatrycznie, występowanie zaburzeń snu jest jeszcze bardziej powszechne niż w populacji

ogólnej. U osób cierpiących na schizofrenię, zaburzenia afektywne i lękowe oraz uzależnienia występują powszechnie.

W leczeniu zaburzeń snu najczęściej stosowane są dwie grupy leków działające na receptor kwasu gama-aminomasłowego (GABA). Są to:

- benzodiazepiny
- leki II generacji takie jak zopiklon, zolpidem i zaleplon (tzw. niebenzodiazepinowi agoniści receptora GABA)

Oprócz tych dwóch grup leków w terapii problemów dotyczących snu stosowane są także leki przeciwdepresyjne (jak na przykład mianseryna) oraz neuroleptyki [1].

Benzodiazepiny i niebenzodiazepinowi agoniści receptora GABA działają na kompleks receptorowy kwasu gamma- aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid, GABA). Receptor GABA jest to złożone z wielu podjednostek białko transbłonowe, do którego wiąże się wiele różnych substratów (ligandów), między innymi leki benzodiazepinowe. Kompleks receptorowy GABA-A jest głównym hamującym receptorem w ośrodkowym układzie nerwowym. Jego działanie łączy się ze zmianą przepuszczalności jonów chlorkowych przez błonę komórkową [2].

Bezodiazepiny łączą się z własnym miejscem wiązania na receptorze GABA, zmieniając przestrzennie ten receptor, poprzez co zmieniają aktywność kanału chlorowego.

Benzodiazepiny (BDA) są lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń snu. Efekt ułatwiający zasypianie jest tylko jednym z szerokiego zakresu działania tych leków [3, 4]. Ich wpływ kliniczny obejmuje:

- działanie anksjolityczne (przeciwłękowe)
- podwyższenie progu drgawkowego (działanie przeciwpadaczkowe)
- zmniejszenie napięcia mięśniowego (działanie miorelaksacyjne)
- ułatwiające zasypianie (działanie nasenne)
- działanie amnestyczne (mogące prowadzić do zaburzeń pamięci)

Wpływ leków BDA na sen obejmuje skrócenie czasu do zaśnięcia (latencję snu), wydłużenie łącznego czasu snu i poprawę jego ciągłości. Leki BDA zmieniają także tzw. architekturę snu zwiększając czas snu płytkiego kosztem głębszych faz snu. Następuje spadek odsetka trzeciego i czwartego stadium snu. [5]. Oznacza to, że BDA zwiększają czas fazy drugiej snu NREM, która ma znacznie mniejszą wartość dla biologicznej odnowy organizmu niż sen wolnofalowy (stadia 3 i 4 snu NREM). Wpływ benzodiazepin na fazy snu wiąże się także z opóźnieniem występowaniu snu REM. Występuje także nieznaczne stłumienie snu REM zwłaszcza w pierwszej i trzeciej części nocy (spadek procentowy snu REM i wydłużenie jego latencji).

Istnieje powszechna świadomość lekarzy istnienia pewnych problemów wiążących się z podawaniem leków z tej grupy. Te problemy to:

- ryzyko wystąpienia tolerancji
- ryzyko wystąpienia uzależnienia
- ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego przy nagłym przerwaniu podawania leku

W odniesieniu do leków nasennych II generacji poradniki farmakoterapii formułują pewne ostrzeżenia przed działaniami niepożądanymi, jednak działania te są spostrzegane jako stosunkowo mało niebezpieczne i niezbyt nasilone. W przypadku zopiklonu takim działaniem niepożądanym jest odczuwanie gorzkiego smaku i suchości w ustach [5]. Lista działań niepożądanych zolpidemu obejmuje nudności, wymioty, zawroty głowy, uczucie rozbicia, reakcje dysforyczne, amnezję następczą i lęk oraz zaburzenia świadomości [5]. Jeśli chodzi o zaleplon to wymieniane działania niepożądane obejmują bóle głowy, astenię, nudności i bóle brzucha. W trakcie stosowania dawek 20mg tego leku odnotowano depersonalizację, parestezje, amnezję, omamy, omdlenia [5]. Pomimo wspomnianych wyżej działań niepożądanych takich jak zaburzenia świadomości, depersonalizacja czy amnezja leczenie preparatami takimi jak benzodiazepiny oraz zolpidem, zopiklon i zaleplon nie jest w powszechnej opinii kojarzone z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Nie jest to jednak opinia słuszna. Prezentowany opis przypadku wskazuje na poważne zagrażające życiu zachowania (przyjmowanie nadmiernych ilości leków psychotropowych) pojawiające się u chorej leczonej z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych po przyjęciu midazolamu.

Złożone zachowania w czasie snu są interesującym i nadal niezbadanym zagadnieniem. Mogą one występować samoistnie, w sposób niezwiązany z przyjmowaniem żadnych substancji psychoaktywnych i leków, mogą także być następstwem ich przyjęcia. W powszechnej świadomości zarówno lekarzy jak i laików złożone zachowania w trakcie snu kojarzą się z somnambulizmem (sennowłóctwem). Ta kategoria diagnostyczna została ujęta w obrębie Klasyfikacji Zaburzeń Psychiczych i Zaburzeń Zachowania ICD-10 jako rozpoznanie określone kodem F51.3 [6]. Jednak repertuar złożonych zachowań w trakcie snu jest znacznie szerszy. Na przykład w literaturze naukowej od 1996 roku opisywane są zachowania seksualne podczas snu. Są one klasyfikowane jako podtyp parasomnii (sexsomnia). Problem zachowań seksualnych w trakcie snu (sexual behavior in sleep, SBS, seks we śnie (sleep sex), sexsomnia) badał Mangan [7]. Opisał on liczne manifestacje sexsomnia obejmujące szeroki wachlarz zachowań. Są to zarówno stosunki seksualne, jak i masturbacja, seksualne ruchy ciała i wydawanie seksualnych wokalizacji. Typowo okryte są one niepamięcią. Przez świadków tych zachowań są odbierane jako znacząco inne od zwykłych seksualnych zachowań tych samych osób na jawie.

Prezentowany poniżej opis przypadku zwraca uwagę na dwa zagadnienia. Po pierwsze na poważne działanie niepożądane leku z grupy benzodiazepin oraz na występowanie złożonych i zagrażających zachowań w trakcie snu.

Opis przypadku

Pacjentka, kobieta, lat 59. Leczona psychiatrycznie od ponad 20-tu lat. Hospitalizowana czterokrotnie, po raz pierwszy w 1995 roku z rozpoznaniem zespołu depresyjnego, potem trzykrotnie (2003 i dwa razy w 2007) z rozpoznaniem lekkiego lub umiarkowanego zespołu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (F31.3). W ostatnim skierowaniu do szpitala znajduje się zapis, że chora przyjmuje leki nasenne w sposób niekontrolowany. Obecnie pacjentka została objęta opieką Zespołu Leczenia Domowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Po ostatniej hospitalizacji zalecono pacjentce zażywanie następujących leków (które pacjentka nadal przyjmuje): kwas walproinowy w dawce 1000mg na dobę (Depakine Chrono), olanzapinę w dawce 10mg na dobę (Zolafren), mirtazapinę w dawce 30mg na dobę (Mirzaten), oraz zopiklon (Imovane)

W związku z przewlekłością leczenia pacjentka miała w domu dostęp do różnych leków, które samowolnie przyjmowała. Ponieważ doszła do wniosku że "Imovan przestał być aktywny" zaczęła przyjmować midazolam (Dormicum) w dawce 15mg na dobę. Przyjęła trzy wymienione dawki leku w ciągu trzech kolejnych nocy, a następnie zgłosiła się na konsultacje do lekarza i zalecono zaprzestanie przyjmowania midazolamu.

Pierwszej nocy po przyjęciu midazolamu 15mg pacjentka ugotowała posiłek. Dopiero rano, kiedy poszła do kuchni zorientowała się, co robiła w nocy. Relacja pacjentki brzmiała: 'Zobaczyłam, że garnek jest po mleku, mąki pełno na podłodze i to wszystko zjedzone, co ugotowane' W związku z tym w obawie przed powtórzeniem sytuacji zakręciła wieczorem zawór gazu i postawiła naczynia tak, aby zasłaniały zawór gazowy. Jak relacjonowała pacjentka: 'Zastawiłam gaz, ale wstałam, odstawiałam wszystko, ugotowałam kaszę i zjadłam'. Kolejnej nocy pacjentka podjęła sprzątanie w domu. Relacja pacjentki: 'wywaliłam rzeczy z szafki i zaczęłam układać, nie ułożyłam do końca, poszłam na łóżko. Rano pełno ciuchów na podłodze, część ułożonych.' Czynności te objęte były niepamięcią. Pacjentka relacjonowała: 'Rano do kuchni idę, patrzę co zrobiłam'.

Po zaprzestaniu podawania midazolamu zachowania te znikły, pomimo, że pacjentka zaczęła przyjmować zolpidem w dawce 7,5 mg wieczorem.

Retrospektywnie pacjentka zrelacjonowała, że poprzednio przyjmowała midazolam przed około 3-4 miesiącami i zaprzestała tego leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych. W tamtym okresie pacjentka wstawała w nocy i przyjmowała dodatkowo 3-4 tabletki tego leku w czasie snu. W ciągu dnia pacjentka chowała lek przed samą sobą, aby nie przyjmować dodatkowych dawek w nocy, ale zabezpieczenie takie nie dawało rezultatu. Pacjentka zrelacjonowała: 'wtedy dobierałam w nocy leki, chowałam je, znajdowałam bez świadomości. Rano szczęśliwa jestem; chyba nie dobierałam; patrzę, a tu brałam Dormicum'.

Potwierdzenie tych informacji znaleziono w dokumentacji medycznej pacjentki datowanej na cztery miesiące wcześniej, niż obecnie opisywane okoliczności. Historia choroby pacjentki dotycząca hospitalizacji zawiera wywiad dotyczący okoliczności poprzedzających pobyt w szpitalu.

Potwierdzają one zagrażające zachowania pacjentki w godzinach nocnych po przyjęciu midazolamu. Pacjentka relacjonowała, że: 'jakbym w nocy była poza świadomością'. W tamtym okresie także wstawiała w nocy i gotowała posiłki. W ciągu dnia zastawiała kuchnię szafką, jednak rano stwierdzała, że szafka jest odsunięta, a ona przygotowała i zjadła posiłek. Oddawała wtedy leki na noc na przechowanie sąsiadce, a następnie pukała do drzwi sąsiadki w nocy. Pacjentka relacjonowała, że nie pamiętała tych działań, a rozpoznawała je rano po ich skutkach.

Dyskusja

Opisany przypadek pozostaje w zgodzie z licznymi publikacjami, dotyczącymi złożonych czynności w czasie snu podejmowanych przez osoby, które przyjęły leki nasenne. Należy podkreślić duże niebezpieczeństwo związane z tego typu zachowaniami.

US Food and Drug Administration (FDA) [8] opublikowała 14 marca 2007 informację, dotyczącą nowych wymagań wobec producentów leków nasennych. Stwierdzono w niej, że w grudniu 2006 został wystosowany przez FDA list do przemysłu farmaceutycznego produkującego tą klasę leków, z zaleceniem wprowadzenia dodatkowych treści na temat leków nasennych, do towarzyszących tym lekom ulotek informacyjnych. Informacja ta powinna zawierać ostrzeżenie przed wystąpieniem dwóch rodzajów działań niepożądanych:

- anafilaksji i obrzęku naczyniowego
- występowania złożonych zachowań w czasie snu (complex sleep-related behaviors) takich jak prowadzenie pojazdów, wykonywanie rozmów telefonicznych oraz przygotowanie i spożywanie posiłków.

Prowadzenie w czasie snu zdefiniowano jako prowadzenie pojazdu w stanie niepełnego wybudzenia, po przyjęciu leku nasennego, bez śladu pamięciowego tej czynności.

FDA zaleciła także opracowanie informatorów dla pacjentów otrzymujących leki nasenne, w których zawarte byłyby ostrzeżenia dotyczące ryzyka związanego z ich przyjmowaniem.

Stwierdzono także, że chociaż wszystkie leki nasenne są obarczone wymienionym ryzykiem, mogą istnieć różnice w częstotliwości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy poszczególnymi lekami. FDA zaleciła przeprowadzenie badań klinicznych mających na celu ocenę częstotliwości takich zachowań jak prowadzenie pojazdów w czasie snu (lub inne złożone zachowania podczas snu) po przyjęciu leków nasennych. Opublikowana przez FDA lista produktów, które podlegają uzupełnieniu informacji dotyczyła 13 produktów wymienionych poniżej: Ambien, Ambien CR (zolpidem tartrate), Butisol sodium, Carbrital (pentobarbital i carbromal), Dalmane (flurazepam hydrochloride), Doral (quazepam), Halcion (triazolam), Lunesta (eszopiclone), Placidyl

(ethchlorvynol), Prosom (estazolam), Restoril (temazepam), Rozerem (ramelteon), Seconal (secobarbital sodium), Sonata (zaleplon).

Dane brytyjskiej Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) [9] także zawierają informacje na temat poważnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków nasennych. Przykładowo w przypadku zolpidemu obejmują one pojedyncze zgłoszenia zakwalifikowana jako: agresja, paranoja, zaburzenia psychotyczne, nieprawidłowe zachowania. Liczniejsze są zgłoszenia takich działań jak zaburzenia świadomości (w tym utrata świadomości), halucynacje, iluzje i koszmary senne.

Najbardziej znany publicznie przypadek prowadzenia pojazdu w trakcie snu po przyjęciu leku nasennego dotyczył 38-letniego członka Izby Reprezentantów USA Patricka Kennedy, członka znanej rodziny polityków amerykańskich, syna senatora Edwarda Kennedy. Patrick Kennedy uderzył swoim samochodem w bariery ochraniające Kapitol około godziny 2.45 w nocy 5 maja 2006. Poprzedzającego dnia był konsultowany przez lekarza z powodu zapalenia błony śluzowej żołądka i otrzymał zalecenie przyjmowania prometazyny (Phenergan), którą przyjął razem z zolpidemem (Ambien). W godzinach nocnych wyruszył samochodem w podróż w kierunku Kapitolu (bez świadomości tego, co robi), przekonany, że powinien wziąć udział w głosowaniu. Podróż ta zakończona została wypadkiem. Dopiero po zderzeniu Patrick Kennedy odzyskał pełną orientację w rzeczywistości [10].

W literaturze medycznej opisano wiele tego typu zachowań osób, które przyjęły leki nasenne. Zapewne wiele innych przypadków nie zostało opisanych w formie publikacji, lecz zgłoszono je do odpowiednich instytucji zajmujących się monitorowaniem działań niepożądanych leków w poszczególnych krajach. Opisy pojawiające się w literaturze dotyczą zarówno nowych leków nasennych jak np. zolpidem jak i leków z grupy benzodiazepin.

Toner i wsp. [11] donosili o serii przypadków osób przyjmujących zolpidem, u których wystąpiło majaczenie, koszmary nocne i halucynacje w trakcie tego leczenia.

Coleman i Ota [12] opisali 54 letniego mężczyznę prowadzącego w sposób nieprawidłowy. Mężczyzna ujawniał oczopląs, zaburzenia równowagi, zwolnienie ruchów i mowy, spowolnienie oddychania, skrajnie zaburzoną koordynację ruchową. Subiektywnie relacjonował podwojenie widzenia linii na jezdni. Stwierdzono, że przyjął zolpidem i fluoksetynę, miał także terapeutyczny poziom hydrokodonu we krwi.

Tsai i wsp. [13] opisali trzy kobiety podejmujące w czasie snu złożone czynności w trakcie przyjmowania zolpidemu. Zachowania te, takie jak sprzątanie, robienie zakupów i jedzenie objęte były niepamięcią. Zachowania nie powtórzyły się po odstawieniu leku.

Regestein i Reich [14] opisywali już w 1985 roku serię pacjentów przyjmujących triazolam i temazepam. U pacjentów tych obserwowano chodzenie w trakcie nocy oraz napady gniewu i

paniki. Zdaniem autorów te zachowania miały związek z krótkim okresem półtrwania tych leków. Wysowski i Barash [15] dokonali przeglądu spontanicznych zgłoszeń do FDA działań niepożądanych związanych z triazolamem i temazepamem. Zdecydowanie więcej zgłoszeń dotyczyło triazolamu. Obejmowały one zaburzenia świadomości, amnezję, dziwaczne zachowania, pobudzenie i halucynacje. Tego typu reakcje występowały częściej u osób starszych i przy stosowaniu wyższych dawek leków.

Działania niepożądane benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania zgłaszane były w sytuacjach nie związanych bezpośrednio z leczeniem psychiatrycznym, gdy leki te były podawane na przykład w gabinecie stomatologicznym [16], zażywane łącznie z antybiotykiem [17] (triazolam i nitrazepam łącznie z erytromycyną) lub używane w celach kryminalnych [18].

Tego typu reakcje opisywano częściej u osób przyjmujących większe niż zalecane dawki leków, u osób starszych i w sytuacjach jednoczesnego przyjmowania innych leków wraz z lekiem nasennym. Przedstawiony powyżej opis przypadku dotyczy osoby przyjmującej wyższe dawki midazolamu (dormicum) oraz inne leki psychotropowe. Wskazuje on na wysokie niebezpieczeństwo, jakie może łączyć się ze złożonymi zachowaniami w trakcie snu (complex sleep-related behaviors) powiązanimi z przyjmowaniem leków nasennych. Opisywane w literaturze zachowania jak prowadzenie pojazdów czy uprawianie seksu stanowią zagrożenie dla osób, które podejmują te czynności po przyjęciu leków nasennych.

Opisany przypadek zwraca uwagę na jeszcze inne bardzo niebezpieczne czynności:

- odkręcanie gazu, pomimo zabezpieczeń, które pacjentka czyniła w czasie czuwania
- przyjmowanie leków psychotropowych bez żadnej kontroli, co do ich ilości

Midazolam jest krótko działającą pochodną imidazobenzodiazepiny o bardzo szybkim i silnym działaniu nasennym i uspokajającym [19]. Działa także anksjolitycznie, przeciwdrgawkowo i miorelaksacyjnie. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, szybką przemianą metaboliczną i krótkim czasem oddziaływania. Jest stosowany jako lek nasenny ale jego zastosowania są znacznie szersze. W leczeniu bezsenności stosuje się dawki 7,5-15mg u osób dorosłych, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów w podeszłym wieku i wyniszczonych, chorych z upośledzeniem czynności wątroby i(lub) nerek zalecana dawka wynosi 7,5 mg.

Oprócz wymienionego wskazania jest stosowany dla uzyskania sedacji w premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi lub diagnostycznymi (premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia) Wskazania obejmują także długotrwałą sedację na oddziałach intensywnej opieki medycznej (wstrzyknięcie i.v. lub wlew ciągły i.v.) oraz wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia ogólnego (jako lek wprowadzający do znieczulenia wziewnego lub jako lek nasenny w znieczuleniu złożonym).

Po podaniu i.m. lub i.v. powoduje krótkotrwałą niepamięć następczą. Podawany dożylnie w małych dawkach powoduje pełne uspokojenie i niepamięć następczą, najsilniejszą 2-5 minut po podaniu, z zachowaniem zdolności współpracy chorego z lekarzem.. Około 3h po podaniu leku pacjent odzyskuje pełną sprawność psychomotoryczną. Z białkami osocza midazolam wiąże się w 96-98%. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w fazie eliminacji wynosi 0,5-3h. Midazolam jest całkowicie i szybko metabolizowany; 40-50% dawki metabolizowane jest w wątrobie. U chorych w podeszłym wieku $t_{1/2}$ może ulegać 3-krotnemu wydłużeniu, a u niektórych chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej nawet 6-krotnemu.

Informacja o tym leku zawiera ostrzeżenie, że: 'Pochodne benzodiazepiny mogą powodować następczą niepamięć, a także wystąpienie reakcji paradoksalnych (stan ostrego pobudzenia, bezsenność, zwiększenie napięcia mięśniowego, euforia, objawy psychotyczne); w przypadku ich pojawienia się należy przerwać leczenie.' [19]

Midazolam nasila ośrodkowe działanie uspokajające neuroleptyków, leków uspokajających, leków przeciwdepresyjnych, środków nasennych, leków przeciwbólowych i środków znieczulających. [19]

Piśmiennictwo

1. Wichniak A, Murawiec S, Jernajczyk W. Farmakologiczne leczenie bezsenności. *Psychiatria Polska*. 2006; 40: 563-577.
2. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics. *Clin. Pharmacokinet*. 2004; 43: 227-238.
3. Jarema M. Leki przeciwlękowe. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria*. Urban & Partner 2002. tom III, 137-151.
4. Szelenberger W, Skalski M. Zaburzenia snu. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria*. Urban & Partner 2002. tom II, 538-554.
5. Rzewuska M. Leczenie bezsenności. W: Rzewuska M. red. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa; 2003: 339- 362.
6. Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych i Zaburzeń Zachowania w ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne "Vesalius". Instytut Psychiatrii i Neurologii. Kraków-Warszawa 1998.
7. Mangan MA. A phenomenology of problematic sexual behavior occurring in sleep. *Arch. Sex. Behav*. 2004; 33: 287-293.
8. US Food and Drug Administration: FDA request label change for all sleep disorder drug products, 14.03.2007. <http://www.fda.gov/>
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Domena: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=742&indexChar=Z

10. Domena: <http://www.cbsnews.com/stories/2006/05/04/politics/main1590041.shtml>
11. Toner LC, Tsambiras BM, Catalano G, Catalano MC, Cooper DS. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clin. Neuropharmacol.* 2000. Jan-Feb; 23: 54-8.
12. Coleman DE, Ota K. Hallucinations with zolpidem and fluoxetine in an impaired driver. *J. Forensic Sciences.* 2004; 49: 392-393.
13. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2007; 45, 2: 179-81.
14. Regestein QR, Reich P. Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* 1985; 46: 280-287.
15. Wysowski DK, Barash D. Adverse behavioral reactions attributed to triazolam in the Food and Drug Administration's Spontaneous Reporting System. *Arch. Internal Med.* 1991; 151: 2003-2008.
16. Goodchild JH, Donaldson M. Hallucinations and delirium in the dental office following triazolam administration. *Anesthesia progress* 2005; 52: 17-20.
17. Tokinaga N, Kondo T, Kaneko S, Otani, Mihara K, Morita S. Hallucinations after therapeutic dose of benzodiazepine hypnotics with co-administration of erythromycin. *Psychiatry Clin. Neurosc.* 1996; 50: 337-339.
18. Ohshima T. Criminal injury case using vegetable juice intermixed with triazolam. *J. Clin. Forensic Med.* 2005; 12: 212-213.
19. Index Leków Medycyny Praktycznej. Domena: Domena [http://www. mp.pl](http://www.mp.pl)

adres do korespondencji:

dr n. med. Sławomir Murawiec

Centrum Zdrowia Psychicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii

Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa