

Trafik, riskfyllt arbete och läkemedel

Den ursprungliga versionen av detta kapitel författades av

Dorota Religa, Trafikmedicinskt centrum, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge och Karolinska Institutet

Björn Johansson, Trafikmedicinskt centrum, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge och Karolinska Institutet

Kurt Johansson.

Inledning

Såväl önskad effekt som biverkningar av ett läkemedel kan öka olycksrisken och inverka menligt på lämpligheten att framföra fordon eller att arbeta med riskfyllda verksamheter. Sådan påverkan kan leda till olyckor med personskador eller få döden som yttersta konsekvens. Det är därför av största vikt att förskrivaren är väl förtrogen med trafikvarningstexterna för de läkemedel som ingår i dennes förskrivningsarsenal. Detta kapitel ger fördjupad information om vad som i vetenskaplig litteratur är känt om läkemedlets effekter på trafikfarlighet (alternativt körförmåga eller kognitiva funktioner som är av vikt för trafiksäkerheten) så att förskrivaren kan vara bättre rustad att ge information till den enskilde patienten. Utöver själva läkemedelseffekten finns det andra faktorer att ta med i bedömningen av lämpligheten att köra bil, grundsjukdomen (och eventuella andra samtidiga sjukdomar) som kan påverka trafiksäkerheten, faktorer som påverkar läkemedelsmetabolism, alkohol, stress, dålig sömn etc. Speciellt i äldregruppen förekommer ofta polyfarmaci, vilket gör bedömningen ännu svårare då det finns ytterst få studier av bilkörning och kognitiva funktioner som berör kombinationer av läkemedel (undantaget diabetes, smärta samt epilepsi, där kombination av två eller flera preparat är vanligt). Vid tveksamhet kan det finnas anledning att närmare testa kognitiva funktioner med hjälp av neuropsykolog. Vid bedömning av "cognitive safety" hos läkemedel är bilkörning en av de mest studerade uppgifterna. Även om samma läkemedel påverkar prestationen vid olika uppgifter i olika grad (1) brukar man använda data från bilkörning även vid bedömning av andra riskfyllda verksamheter.

Kapitlet berör endast legalt förskrivna läkemedel som tas enligt ordination, det vill säga inte missbruk eller beroende. Vid missbruk eller beroende ska anmälan göras till körkortmyndigheten i enlighet med körkortslagets bestämmelse om läkares anmälningskyldighet (Körkortslagen, 10 kap. 2§) (2) med referens till de medicinska kraven för körkortsinnehav TSFS 2013:2 (3). Särskilda bestämmelser finns för luftfart (Luftfartsförordningen) (4) och spårbanden trafik (tidigare Banverkets författningssamling, sedan 2010 Transportstyrelsen) (5).

Under rubriken "Rekommendationer" tas hänsyn endast till läkemedlets effekter på trafiksäkerhet, kognitiva funktioner eller aggressivitet/impulsivitet. Hänsyn har inte tagits till andra faktorer som läkemedlets effektivitet, tolerabilitet, övriga biverk-

ningar eller läkemedelskommittéernas rekommendationer, utan det är en fråga för förskrivaren att göra avvägningen vad gäller trafikfarlighet. En av tankarna bakom kapitlet är att när den behandlande läkaren väljer mellan två kliniskt sett likvärdiga läkemedel ska informationen vara en hjälp att välja det bästa ur trafiksäkerhetssynpunkt.

Då det under senare år skett en breddning eller ändring av indikationerna för preparatgrupperna (exempelvis används anti epileptika som adjuvans vid smärterapi), redovisas substanserna under sin grupp tillhörighet (ATC-kod) istället för diagnosgrupperat. Preparatgrupperna redovisas i ATC-kodordning. Efter en allmän översikt av preparatgruppen kommer en sammanfattande bedömning samt rekommendationer vilka inkluderar litteratur för vidare läsning inom aktuell ATC-grupp. Därefter följer en detaljerad genomgång av litteraturen om de olika preparaten inom gruppen. I slutet finns en lista med förkortningar och information om olika tester.

Regelverket om läkemedel och bilkörning

Läkarens informationskyldighet om läkemedels potentiella inverkan på trafiksäkerhet eller lämplighet att utföra precisions- eller riskfyllt arbete är reglerat i Läkemedelsverkets författningssamling (6) LVFS 2009:13, 2 kap 15 §; "Vid förskrivning och utlämnande av läkemedel som kan påverka reaktionsförmågan och därmed förmågan att uppträda som trafikant eller utföra riskfyllt eller precisionskrävande arbete ska förskrivaren särskilt upplysa patienten om detta" och innebär således en *ovillkorlig* informationskyldighet för förskrivande läkare. Observera att skrivningen "trafikant" innebär att informationsplikten inte bara gäller förare av körkortspliktiga fordon utan även mopedister, cyklister, gångtrafikanter samt förare av arbetsmaskiner och dylikt.

Ansvar för att inte köra om man är så påverkad av läkemedel att det innebär trafikfara regleras genom lagen om straff för vissa trafikbrott (Trafikbrottslagen - TBL) (7) 4 § där det framgår att en förare som är så påverkad av "annat medel" (än alkohol) att det kan antas att han eller hon inte kan framföra fordonet på betryggande sätt döms för rattfylleri ("drograttfylleri"). Brottet bedöms vanligtvis som grovt om påverkansgraden motsvarar den som ses vid en blodalkoholkoncentration (BAC) av 1,0 ‰ (eller mer) eller om föraren orsakat trafikolycka. Vid grovt brott är minimistraffet 6 månaders fängelse. Ansvar för vi-

lar alltså på den enskilde att avgöra hur påverkad man är och det finns inget generellt förbud mot att köra med trafikfarliga läkemedel i kroppen, utan det är en bedömningsfråga för föraren i det enskilda fallet. Detta fritar inte på något sätt läkaren från dennes informationsskyldighet.

Trafikvarningstext i produktinformationen

Varningstriangeln är avskaffad sedan 2007. Den infördes på 70-talet då det inte fanns bipacksedlar i läkemedelsförpackningarna och var avsedd att ge brukaren en varning om att läkemedlet kunde påverka trafiksäkerheten. Ett av flera skäl att avskaffa varningstriangeln till förmån för en mera utförlig trafikvarningstext på bipacksedlarna var att allt fler studier visat att patienter reagerar olika på samma läkemedel (8).

I läkemedlens produktresuméer finns information under punkt 4.7 "Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner".

För en mera översiktlig bild av hur olika länder i EU graderar olika läkemedels trafikfarlighet hänvisas till ICADTS lista (9), med förklaringar till graderingen (10), eller EU-projektet DRUID (11) – alla tillgängliga via internet.

Läkemedels inverkan på vakenhet, sensorik, motorik och kognition

Trötthet

Trötthet är inte bara en mycket vanligt förekommande biverkan av läkemedel utan kan även vara en del av sjukdomsbilden, eller som i hypnotikagruppen (se särskilt avsnitt) den önskade effekten av läkemedlet, med "hang over" vilket innebär ökad olycksrisk. Det är självklart att trötthet, oavsett orsak, ska innebära körförbud. En trafikolycka som orsakats av förarens trötthet innebär i princip åtal för vårdslöshet i trafik.

Yrsel

Yrsel i klassisk bemärkelse, med känsla av rotation och tillhörande nystagmus, illamående, och kräkningar av en allvarlighetsgrad som inverkar på körförmåga är en ovanlig läkemedelsbiverkan. När yrsel förekommer som biverkan är det oftast mer fråga om allmän ostadighet, osäkerhetskänsla etc. och den har i sig oftast ingen inverkan på körförmågan.

Synpåverkan

Synen är det sinne bland de sensoriska funktionerna som är det i särklass viktigaste för trafiksäkerheten. Vid vissa glaukombehandlingar eftersträvar man en pupillsammandragning (mios) som samtidigt innebär klart försämrat seende i mörker, (relevant till exempel vid bilkörning), eller vid dålig (arbetsplats-) belysning, (relevant vid riskfyllt arbete). Andra läkemedel kan förorsaka övergående dimsyn (ögonsalvor). Vissa antiarytmika kan leda till blindhet (12, 13) och många antiepileptika kan

påverka synfunktioner (14). En nyligen publicerad review avseende psykotropa läkemedel och ögonpåverkan är värd att ta del av (15). Även antiinflammatoriska läkemedel kan påverka synen (13, 16) och naturläkemedlen är inte att förglömma (13). Protonpumpshämmare anses numera inte påverka synen (17).

Motorisk påverkan

Myopati (och i några studier neuropati eller skada på motoneuron) har rapporterats som biverkan vid statinbehandling och kan ha betydelse för förmågan att hantera pedalerna vid bilkörning. Vid tveksamhet bör arbetsterapeut göra en bedömning (18). Nedsättning av motoriken i form av extrapyramidala symtom är en inte ovanlig biverkan av neuroleptikamedicinering och har självklart betydelse för förmågan att framföra fordon eller att utföra precisionsarbete.

Kognition

Kognitiv påverkan ses inte bara vid läkemedelsbehandling som påverkar centrala nervsystemet (19, 20, 21) utan kan exempelvis även förekomma vid rubbningar i elektrolytbalansen (22), till exempel vid diuretikabehandling. Nedsättning av kognitiva funktioner, där bland annat reaktionsförmågan ingår, anses i dag vara en mycket väsentlig orsak till trafikolyckor, speciellt hos äldre individer med nedsatt hälsa. En olycklig följd av läkemedelsinverkan på kognitiva funktioner är att uppmätta effekter varar signifikant längre än vad självskattning av påverkan visar (23), vilket också innebär ett trafiksäkerhetsproblem.

Det finns ett flertal olika tester för screening av kognitiva funktioner men det kanske mest spridda testet i Sverige är MMSE - ett enkelt test som introducerades 1975 av Folstein och medarbetare. En svensk variant heter MMT (Mini Mental Test). Det finns även en ny bearbetning Mini Mental State Examination. Svensk Revidering (MMSE-SR). Utarbetad av: S Palmqvist, B Terzis, C Strobel, A Wallin. Man når det via www.demenscentrum.se.

Individuell bedömning

Vissa patienter är mer känsliga än andra för sidoeffekter av läkemedel, varför det alltid måste göras en individuell bedömning även om studier inte visar försämring/nedsättning av kognitiva funktioner eller körförmåga. En god tumregel kan vara att uppmana patienten att avstå från bilkörning de närmaste dagarna/veckorna efter insättning eller doshöjning av läkemedel för att eventuella biverkningar ska hinna visa sig och klinga av. I en europeisk studie av patienter under behandling med läkemedel med effekt på bilkörningsförmågan fann man att de i åldersspannet 26–34 år och de som uppgav läkemedelsbiverkningar var mer benägna att minska sin bilkörning. Patienter som körde ofta, oavsett ålder, var mindre benägna att minska på bilkörningen.

Metoder för att avgöra läkemedels inverkan på förmåga till säker bilkörning

Ett praktiskt körtest kan vid första anblicken vara det ideala testet för att avgöra i vad mån ett läkemedel inverkar på körförmåga/trafiksäkerhet. Ett körtest kan dock bara vara ett stickprov och det är inte alls säkert att det inträffar kritiska situationer där förarens kognitiva förmågor sätts på prov även om själva färdvägen är standardiserad. En viss form av standardiserat körtest på motorväg har i brist på bättre använts ofta i just läkemedelsstudier och är mer ett mått på hur man hanterar fordonet. Detta används framför allt i Nederländerna, där man sedan många år använt ett körtest på motorväg (10 mil) där man kontinuerligt mäter fordonets hastighetsvariationer och placering (lateralposition) på vägbanan. Resultatet jämförs sedan med vad förare med olika grad av alkoholpåverkan presterar och man kan exempelvis på så sätt avgöra om en förare vinglar mer eller mindre än en alkoholpåverkan motsvarande 0,5 % BAC, den i Europa vanligaste gränsen för rattfylleri. När man därför i studier säger att ingen signifikant påverkan kan påvisas, är detta oftast i relation till 0,5 %, och inte till 0,2 % som är gränsen för alkoholpåverkan i Sverige. Ibland kan jämförelse göras mot 0,8 %. Slutsatserna i studierna är därför inte direkt applicerbara på svenska förhållanden mer än i så motto att signifikant påverkan alltid är påverkan med svenska gränser mätt. Studierna är oftast gjorda *lege artis* med placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad cross-over-design. Få studier finns med äldre (65 år eller äldre) deltagare och de unga försökspersonerna är oftast friska och utan den sjukdom läkemedlet avser att behandla – undantaget är studier på neuroleptika, migränläkemedel, anti epileptika och diabetesläkemedel. Då körning på väg i påverkat tillstånd innebär olycksrisk har man exempelvis i Sverige (25) gjort några studier i en bilsimulator men denna typ av studier är ovanliga på grund av höga simulatorkostnader. Ett annat förfaringssätt kan vara att med samma studiedesign låta försökspersonerna köra tillsammans med en trafikinspektör (motsvarande) med utfallet godkänd/underkänd.

I studier från framför allt Tyskland och Österrike använder man sig ofta av ett kognitivt testbatteri, sammanbyggt i en testkonsol (WTS), som även används för att avgöra fortsatt körkortsinnehav. Här har man satt gränsen för olämplighet vid nedre 16:e percentilen i testresultat från en normalpopulation. I andra studier använder man sig av ett för ändamålet sammanlagt testbatteri av neuropsykologiska tester där resultaten jämförs med kontrollgrupp eller med resultat under viss alkoholpåverkan – vanligtvis 0,5 %.

Genom registerstudier med samkörning av förskrivnings- eller expeditionsregister och olycksregister kan man göra uppskattningar av ett läkemedels trafikfarlighet, vilket bland annat gjorts i Norge. Nackdelen med denna typ av studier är att man aldrig kan veta i vilken omfattning patienten verkligen tog sitt läkemedel och metoden ger snarast en underskattning av riskerna.

Alla metoderna har sina för- och nackdelar, och någon metod som är överlägsen de övriga finns inte.

Vid osäkerhet om patienten är lämplig som förare

Vid misstanke om kognitiv påverkan av läkemedel kan en neuropsykologisk testning vara aktuell innan patienten tillåts köra bil. Sådana testningar kan göras vid trafikmedicinska centra/enheter eller motsvarande. En testning tar vanligtvis 3 timmar och omfattar reaktionsförmåga under olika förutsättningar, uppfattningsförmåga, minne, spatial förmåga, exekutiva funktioner, vägmärkeskunskap, UFOV (useful field of view), samt beteendeobservationer inklusive bedömning av omdöme och sjukdomsinsikt. Det är viktigt att patienten tar sina ordinerade läkemedel inför testningen och testningen avslutas vanligtvis med blodprovstagning för att verifiera att läkemedlet verkligen tagits. Att blodprovet tas efter testning medför att utlåntandet kan relateras till den under teststillfället varande lägsta läkemedelskoncentrationen under en eliminationsfas som pågår under testningen. Ett testutlåtande kan då utmyнна i "NN uppvisar i testning ingen kognitiv påverkan vid läkemedelskoncentrationen x". Neuropsykologiska tester kan inte upprepas med kortare intervall än 6 månader på grund av inlärningseffekter. Råd och anvisningar för testning finns i boken "Kognitiva bedömningar i körkortsmedicinsk utredning" utgiven på Psykologiförlaget.

Läkemedel och trafik

Genomgången av olika läkemedelssubstanter grundar sig på sökningar i framför allt PubMed med sökorden "sökt substans" AND (cognition OR driving OR accident OR automobile OR impairment) och fångar på så sätt upp merparten av de vetenskapliga publikationerna. Dock finns det institutionella rapporter som inte är indexerade och som funnits med i artiklars referenslistor men varit svåra att få fram. Trafikvarningstexterna i produktinformationen kan innehålla kunskap som framkommit i samband med utprovningen av läkemedlet, men som inte publicerats vetenskapligt varför det starkt rekommenderas att även ta del av den texten vid förskrivandet.

Många studier är gjorda med i storleksordningen 10–20 deltagande individer, varför man kan ifrågasätta hur pass representativa de är och i vilken mån slumpen lett till signifikanta skillnader. Likaså förekommer det att man gör många olika neuropsykologiska tester i samma försöksomgång, där man inte kompenserat för "multiple testing". Vi har ändå valt att redovisa sådana studier, eftersom det de facto har konstaterats att individer har påverkats av läkemedlet på ett sådant sätt att det kan ha betydelse för trafiksäkerheten. Det är viktigt att bedömning sker på individnivå. Även om ett läkemedel ger signifikant påverkan på gruppnivå kan det finnas enstaka individer som inte blir påverkade liksom omvänt, individpåverkan finns

men ingen signifikant påverkan har setts på gruppnivå. Detta kan exemplifieras med att personer som på grund av kraftig påverkan av ett läkemedel inte kan genomföra ett körttest exkluderas från beräkningar och resultat. Föreliggande genomgång av litteraturen ger förhoppningsvis ändå ett stöd till förskrivaren samt referenser för att fördjupa kunskapen om preparaten.

Faktaruta 1. Exempel på tester som används för att bedöma läkemedels effekter på hjärnans kognitiva funktioner

Följande lista är långt ifrån fullständig. Samtliga tester nämns i detta kapitel:

- Brickenkamps d2-test – ett enkelt test av uppmärksamhet, koncentration och processhastighet som används mycket i Europa.
- CFF (även kallat CFFT – Critical Flicker Frequency Test) – frekvensen där ett blinkande ljus uppfattas som konstant.
- CRT (Conditioned Reaction Time) – uppmätt reaktionstid när man ska bedöma om givet villkor är uppfyllt.
- MMSE (Mini Mental State Examination – även kallat MMT) – ett enkelt och mycket använt test för screening av flera kognitiva funktioner. Finns i flera varianter och har översatts till många språk inklusive svenska.
- Sternbergs test – ett sifferminnestest.
- Track test – med ratt eller joystick följer man en krokig linje på en dataskärm – avvikelserna (storlek och duration) registreras.
- WTS (Wiener Test System) – en samling av datoriserade intelligens- och kognitiva tester. Används bland annat vid arbetspsykologiska utredningar.

A04 Antiemetika

Serotoninreceptorantagonister (ondansetron, granisetron och tropisetron) ger snarast en förbättring av kognitiva funktioner (26). Ondansetron 1 och 4 mg till friska försökspersoner har studerats vid körning på väg och befunnits sakna påverkan och är helt jämförbart med placebo (27). Yrsel och stort seende rapporterades oftare med ondansetron (4,2 %) än med granisetron (0,6 %) (28).

Sammanfattning

Serotoninreceptorantagonister förefaller inte påverka körförmågan i negativ riktning medan skopolamin uppvisar klara antikolinerga och därmed kognitiva effekter.

Rekommendationer

Serotoninreceptorantagonister har visserligen *inte* indikationen åksjuka, men kan vara värt att prova för bilförare som är i behov av åksjukeläkemedel, eftersom de preparat som har indikationen åksjuka är baserade på dimenhydrinat som ger negativ inverkan på testresultat och körförmåga (se R06A).

Läs vidare

- Transdermal scopolamine: A review of its effects upon motion sickness, psychological performance and physiological functioning (29). (Review 1989).
- Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness (30). (Cochrane Review 2009).

Enskilda preparat

Aprepitant. Aprepitant gavs i engångsdos 125 mg till friska och jämfördes med placebo. Aprepitant gav nedsatt emotionellt minne och långsammare ansiktsigenkänning (31).

Skopolamin. Skopolamin transdermalt (72-timmarsplåster) kan förutom ackommodationsstörningar och trötthet ge nedsättningar i inläring/minne och uppmärksamhet (29, 32, 33).

A10 Diabetesmedel

Såväl hyperglykemi (34, 35, 36) som hypoglykemi (35, 36, 37) påverkar kognitiva funktioner, vilka i sin tur är av största betydelse för säkerheten vid bilkörning. Vid hyperglykemi (blodglukos > 15 mmol/l, både typ 1- och typ 2 diabetes) ser man vid upprepade mätningar över tid ofta förlångsamning av hjärnans processhastighet (34, 35) medan en experimentell studie med en mätning i ett test vid ett tillfälle på barn med typ 1-diabetes inte visade försämring (38). Inte heller experiment med clamp (där blodglukoskoncentrationen hålls konstant med glukosinfusion) med flera neuropsykologiska tester visade någon försämring jämfört med värden vid blodglukosbaseline = 8,9 mmol/l (39). Experiment med clamp på typ 2-diabetes med baseline-blodglukos 4,5 mmol/l, gav negativ påverkan på processhastighet, minne och uppmärksamhet vid blodglukos 16 mmol/l (40). Påverkan vid hyperglykemi är generellt mindre än vid hypoglykemi (36) men några studier avseende blodglukos > 20 mmol/l har inte hittats vid litteratursökningen.

I körning i en enkel bilsimulator vid typ 1-diabetes konstaterades att körförmågan började försämrans redan vid 3,6 mmol/l men att flera förare inte var medvetna om hypoglykemin och kunde därmed inte heller vidta glukoshöjande åtgärder (41). Rekommendationen var att inte börja köra med blodglukos < 4,5 mmol/l och att avbryta körning vid < 4,0 mmol/l (41). Personer med typ 1-diabetes (n = 37) körde i en mer kvalificerad bilsimulator med olika blodglukosnivåer och jämfördes med egen körning vid 6 mmol/l. Körförmågan försämrades redan i området 4,0–3,4 mmol/l medan sockerkorrigerande åtgärder vidtogs först vid ≤ 2,8 mmol/l. Författarna rekommenderar att inte börja körning vid blodglukos < 4–5 mmol/l utan förebyggande behandling (43). Många kör trots hypoglykemi, inte bara vid typ 1- utan även vid typ 2-diabetes (44).

Med BGAT (Blood Glucose Awareness Training) kan man reducera olycksinblandning och episoder med hypoglykemi (45, 46). En teknologi som kanske kommer är kontinuerlig glukosmätning med sensor, som verkar kunna minska antalet episoder med svår hypoglykemi hos typ 1-diabetiker (47). Viktigt att komma ihåg är att även efter det att man vidtagit åtgärder mot hypoglykemin och återställt blodglukosvärdet så finns fortfarande en kognitiv nedsättning trots att hypoglykemisymtomen i övrigt försvunnit (48). Vid vissa neuropsykologiska test (till exempel valreaktionstid) visar sig försämringen först mer än en timme efter restitution av blodglukosnivån (49).

A10A Insuliner och analoger

Insulinbehandling innebär alltid en potentiell risk för allvarliga hypoglykemier med successiv påverkan av kognitiva funktioner och övergång till insulinkoma. Med allvarlig hypoglykemi avses att annan person har behövt ingripa för att häva hypoglykemin. Svår hypoglykemi i studierna avser ofta en fastställd blodsockernivå, ofta 2,8 mmol/l, men andra värden kan förekomma. Bilkörning (körkortsinnehav) medges därför endast om sjukdomen är välreglerad (TSFS 2013: 2, 6 kap.). I en svensk studie sågs nära nog en fyrdubbling av trafikolyckor hos typ 1-diabetiker jämfört med befolkningen som helhet (50). I en studie från 2009 noteras att bruk av insulinpump ökar risken att bli inblandad i "driving mishaps" med 35 % jämfört med behandling med insulininjektioner (51). Riskökning för ny incident/kollision sågs även vid förekomst av tidigare kollisioner, svår hypoglykemi och hypoglykemirelaterad "driving mishap". Riskökningen vid allvarlig hypoglykemi (som krävt hjälp av annan för att hävas) (4 x) och hög ålder vid diabetesdiagnos (1,3 x) sågs även av Redelmeier (52), som också noterade ett signifikant samband mellan sänkning av HbA_{1c} och ökad olycksrisk – 1,3 gånger per 1 % reduktion i HbA_{1c} (52).

A10B Blodglukossänkande medel, exklusive insuliner

Studier om trafiksäkerhet och perorala antidiabetika saknas i stort sett. Den enda funna studien berör äldre där kombination sulfonylurea och metformin gav 1,3 x olycksökning (1,0–1,7) medan monoterapi inte var relaterad till olycksriskökning (53). Därför redovisas fortsättningsvis hypoglykemiförekomst eftersom hypoglykemi är relaterat till kognitiv nedsättning och därmed ökad trafiksäkerhetsrisk. I en metaanalys av önskade effekter vid behandling av typ 2-diabetes sågs signifikant högre risk (5,3 x) för hypoglykemi vid samtidig behandling med metformin och sulfonylurea (54). Vid jämförelse över tid mellan fyra olika tilläggspreparat sågs en utjämning av risken efter 15 månaders behandling, där repaglinid initialt hade dubbla risken jämfört med rosiglitazon, pioglitazon och nateglinid (55).

Sammanfattning

Framförallt insulinbehandling ökar risken för allvarlig hypoglykemi. I övrigt redovisas oftast patientrapporterade hypoglykemisymtom och i alla studier fanns inte möjlighet att verifiera hypoglykemin med mätning av blod/plasmaglukos. Vanligtvis var hypoglykemi bekräftad vid blodglukos < 3,3 mmol/l, ibland < 2,2 mmol/l. Svår hypoglykemi ansågs ibland föreligga vid blodglukos < 2,2 mmol/l, men avvikelser förekommer i studierna. Ibland avses med svår hypoglykemi att annan person har behövt hjälpa till för att häva tillståndet.

Metformin verkar ha en låg hypoglykemifrekvens, i storlek jämförbar med placebo – 4,2 % i en större studie (56) medan glibenklamid förefaller ha en klart hög hypoglykemifrekvens – 17,5 % i nyss nämnda studie. De övriga tilläggspreparaten förefaller medföra låg hypoglykemirisk, jämförbar med placebo vid tillägg till metformin, medan tillägg vid insulinbehandling ökar hypoglykemirisken. Det finns indikationer på att långverkande medel kan ge ökad risk för äldre personer. GLP-1-receptoragonister, framför allt liraglutid ensamt eller i kombination med metformin, förefaller medföra en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo medan frekvensen ökar vid samtidig kombination av metformin och glimepirid (57, 58).

Rekommendationer

Patientens kunskap om hypoglykemisymtom är mycket viktig för att kunna undvika bilkörning vid hypoglykemi. Egenmätning av glukos inför bilkörning är att rekommendera för alla, inte bara för yrkesförare (körkort grupp II och III, samt taxi) där egenmätning av glukos inför och under färd numera är ett krav. Under tiden som upptitrering av läkemedel pågår eller vid dosjusteringar uppåt bör patienten ha körförbud till dess att utvärdering gjorts. Glibenklamid bör undvikas vid nyinsättning till bilförare eftersom det finns flera preparat som har klart lägre frekvens av hypoglykemier.

Läs vidare

- Diabetes and Driving Safety: Science, Ethics, Legality and Practice. (59). (Review 2013).
- Hypoglycaemia and cognitive function (37). (Review 2005).
- Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (60). (Review 2003).
- Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (61). (Cochrane review 2007).
- A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus (62). (Review 2009).
- The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2-diabetes (63). (Review 2010).
- The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview

of the LEAD 1-5 studies (64). (LEAD-översikt 2009).

- h. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide (65). (Review 2010).

Enskilda preparat - A10A

Exenatid. Exenatid injicerat i suicidsyfte i tio gånger ordinerad dos gav ingen hypoglykemi (66) medan studier av exenatid i kombination med metformin, insulin och/eller sulfonylurea (SU) gav hypoglykemier hos mellan 5 och 36 %, beroende på dos (5–10 mikrog) och observationstid (67, 68). I en annan studie över 30 veckor sågs hypoglykemi hos cirka 5 % av de patienter som fått 10 mikrog eller 5 mikrog men även hos de patienter som fått placebo (69), det vill säga ingen signifikant skillnad sågs mot placebo. I en tredje studie med exenatid som tillägg till metformin eller sulfonylurea i 9–12 månader rapporterade 3,3 % hypoglykemiska symtom (70). I en nyligen publicerad studie gavs exenatid (långsamfrisatt) 2 mg en gång per vecka och jämfördes med dagligt tillägg av sitagliptin 100 mg och pioglitazon 45 mg till basal terapi med metformin. Frekvensen av mild hypoglykemi var 1–3 % i alla grupperna (71). Inte i någon av de redovisade studierna sågs svår hypoglykemi. Svår hypoglykemi sågs däremot hos 1,2 % vid 10 mikrog x 2 vid kombination med SU-preparat (72).

Liraglutid. I en fas II-studie (10 mikrog/kg kroppsvikt som engångsdos respektive x 1 i 12 veckor, typ 2-diabetes) noterades att inga hypoglykemier förekom (73). I en annan studie med samma förutsättningar noterades ett fall av hypoglykemi bland 135 deltagare med doseringar mellan 0,045 och 0,75 mg/dag (74). Liraglutid 0,65–1,25–1,9 mg subkutant jämfördes med placebo i 14 veckor och inga hypoglykemier rapporterades under perioden (75).

Liraglutid 1,2 respektive 1,8 mg x 1 jämfördes mot glimeperid 8 mg avseende tolerabilitet och biverkningar i LEAD-3-studien (LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Hypoglykemier förekom 6,5 gång oftare i glimeperidgruppen (76).

I studien av Nauck (26 veckor; 0,6, 1,2, 1,8 mg liraglutid/dag och placebo, båda i kombination med metformin) noteras samma incidens av hypoglykemi (< 3,1 mmol/l) som för placebo (77). "Major hypoglycemic event" (där annan person behövde hjälpa till att häva hypoglykemin, det vill säga allvarlig hypoglykemi i trafikmedicinskt hänseende) inträffade i LEAD-studie 1 och 5. Liraglutid 1,8 mg/dag i kombination med glimeperid orsakade en svår hypoglykemi (78).

I LEAD-5-studien kompletterades behandling med metformin och glimeperid för typ 2-diabetes med liraglutid, insulin eller placebo. Här rapporterades 2,2 % svåra hypoglykemier och 27 % mild hypoglykemi vid kombinationsbehandling med liraglutid och glimeperid (4 mg x 1) samt metformin (1 mg x 2)(79). Vid kombinationsbehandling med placebo, glimeperid (4 mg x 1) och metformin (1 mg x 2) uppvisade 17 % hypoglykemier.

I LEAD-6-studien som publicerades 2009, behandlades cirka 230 typ 2-diabetespatienter med metformin eller SU med 1,8 mg/dag liraglutid och jämfördes med exenatid 10 µg x 2 under 26 veckor. Hypoglykemi (blodglukos < 3,1 mmol/l) förekom i en frekvens av 1,9/patientår mot 2,6 för exenatidgruppen (p = 0,013). För de som behandlades med metformin var andelen med hypoglykemi 6 % för liraglutid mot 11 % för exenatid (72). Två allvarliga hypoglykemier förekom bland patienter som behandlades med exenatid och SU samtidigt.

Att behandling med liraglutid leder till färre antal hypoglykemier än kombinationer med andra medel framgår även i Hermansens studie (80). Den enda studien med avvikande resultat jämför liraglutid 1,8 mg med placebo som tillägg till metformin och rosiglitazon. Där finner man en visserligen låg hypoglykemifrekvens, men som ändå är signifikant högre än för placebo (81).

Enskilda preparat - A10B

Akarbos. Akarbos som monoterapi (300 mg/dag) i 24 veckor gav huvudsakligen gastrointestinala biverkningar, men inga hypoglykemia episoder rapporterades (82). Likaså rapporterades huvudsakligen intestinala biverkningar i en "postmarketing surveillance study" som omfattade 27 800 diabetiker, behandlade i 12 veckor. Hypoglykemi rapporterades för 0,03 % av deltagarna med akarbos i monoterapi, 0,03 % i kombination med sulfonylurea, 0,2 % i kombination med metformin och 0,3 % i kombination med insulin (83). I en cross-over-studie med repaglinid som tillägg till metformin eller sulfonylurea sågs ingen hypoglykemi under 12 veckor med akarbos upp till 100 mg x 3 (84).

Glibenklamid. Glibenklamid studerades för jämförelse mellan dosering en eller två gånger dagligen varvid 20 % med enkel-dos vs 30 % med dosering två gånger dagligen hade "minor hypoglycemic episodes" (avhjälptes av personerna själva). Inga svåra hypoglykemier (< 2,8 mmol/l) noterades för de 60 deltagarna under 10 månaders studie (85). En 24-veckor lång studie med glibenklamid i kombination med metformin rapporterade att 38 % haft hypoglykemi (blodglukos ≤ 2,8 mmol/l) jämfört med 1 % vid kombinationen rosiglitazon och metformin och 4 % i glibenklamidgruppen avbröt studien på grund av

hypoglykemier (86). Svår (allvarlig) hypoglykemi är relaterad till glibenklamid (87), till exempel i en tysk studie med förekomsten 5,6/1 000 personår vid behandling med glibenklamid, jämfört med glimepirid där frekvensen var 0,86/1 000 personår (88).

Glipizid. När glipizid (respektive sitagliptin) i en tvåårsstudie (N = cirka 580/grupp) lades till befintlig metforminbehandling (≥ 1 500 mg/dag) rapporterade 34 % i glipizidgruppen att de drabbats av hypoglykemi vid sammanlagt 805 tillfällen. Av de 726 tillfällen där blodglukosnivåerna redovisats var 76 % under 3,9 mmol/l, 44 % under 3,3 mmol/l och 8 % under 2,8 mmol/l. Av episoderna inträffade 83 % under första studieåret. Arton individer behövde hjälp av en annan person för att häva hypoglykemin och nio av dessa med hypoglykemi hade en påtaglig medvetandesänkning (89). Andra studier har rapporterat hypoglykemiförekomst hos 32 % respektive 17 % av de behandlade patienterna (90, 91).

Glimepirid. Glimepirid (1–8 mg x 1) jämfördes i ett pediatriskt material med metformin (500–1 000 mg x 2) under 24 veckor. Hypoglykemi (< 2,8 mmol/l) noterades hos 4,9 % i glimepiridgruppen mot 4,2 % i metformingruppen (ingen signifikant skillnad). Ett fall av svår hypoglykemi noterades i vardera gruppen (92). I en jämförande studie (12 veckor, typ 2-diabetes) rapporterade 4 av 26 hypoglykemi (< 2,8 mmol/l) och ytterligare 5 hade symtom (74). I studie av Nauck (4 mg x 1 i kombination med metformin, 24 veckor) noteras hypoglykemi (< 3,1 mmol/l) hos 17 % av deltagarna (77).

Metformin. Metformin givet i doser om 500–2 000 mg/dag gav mild hypoglykemi hos 3,3 % av 447 individer och ingen måttlig eller svår hypoglykemi inträffade (93). I en studie (N = 143 + 146 kontroller) under 24 veckor tog 78 % maxdos 2 550 mg metformin/dag medan resterande tog minst 1 700 mg/dag. Symptom på hypoglykemi var samma som i placebogruppen (< 2 %) och ingen uppvisade laboratorievärden motsvarande hypoglykemi (94). Även i en relativt ny studie (N = 140) sågs rapportering av hypoglykemisymptom i cirka 1 % (95). I en review avseende metformin till typ 2-diabetes från 1995 sågs att metformin inte orsakar hypoglykemi (96).

Nateglinid. Nateglinid som monoterapi i doser 30-60-120- 180 mg x 3 jämfördes med placebo och man fann hypoglykemi (2,7–3,3 mmol/l) i tre fall (1,3 %) i gruppen som fick 120 mg nateglinid (97). Nateglinid ensamt, metformin, placebo och kombination nateglinid och metformin jämfördes under 4 veckor. Hypoglykemi ($\leq 3,3$ mmol/l) noterades hos < 1 % i metformingruppen, 1,7 % i nateglinidgruppen och 3,7 % i den kombinerade gruppen (98). I jämförbara gruppstorlekar (N cirka 155) resulterade tillägg av 60 mg nateglinid x 3 till 1 000 mg metformin x 2 i en fördubbling av hypoglykemiepisoderna (3,9 % till 8,4 %) och ytterligare fördubbling vid

120 mg i tillägg (15,6 %) (99). En studie av Ristic och medarbetare är svårvärderad, eftersom återkommande och svåra hypoglykemier exkluderades (100). I Salorantas och medarbetares studie jämfördes 30 mg, 60 mg och 120 mg med placebo. Symtomatisk hypoglykemi noterades hos 5 % av placebogruppen, medan 12 %, 11 % och 23 % drabbades i respektive behandlingsgrupp. Verifiering visade att majoriteten av de symtomatiska fallen hade ett blodglukosvärde > 3,3 mmol/l (101). Bekräftad hypoglykemi ($\leq 3,3$ mmol/l) sågs genomgående hos cirka 1/4 av de symtomatiska fallen (inklusive placebogruppen) och svår hypoglykemi "var en raritet", men siffran nämns inte.

Repaglinid. Repaglinid ger färre (2,8 %) hypoglykemier (< 4,5 mmol/l) än glibenklamid (7,9 %) i en studie under Ramadan (6 veckor) (102). Repaglinid i jämförelse med placebo har rapporterats ge hypoglykemi hos 17 % jämfört med 3 % (tre individer hade "major hypoglycemic events") (102) och i en annan studie var motsvarande resultat 36 % respektive 6 % (lindrig till moderat hypoglykemi, en svår hypoglykemi med < 2,5 mmol/l) (104). Patientrapporterade hypoglykemisymptom (ej verifierade) hos typ 2-diabetiker låg på nivå motsvarande placebo i en liten jämförande studie (N = 13 + 12), (105) men i en större studie med 361 patienter randomiserade till placebo, 1 mg respektive 4 mg repaglinid, rapporterades 11, 27 respektive 35 % med någon hypoglykemisk episod under 24 veckors studie. En procent i varje grupp hade erfarenhet blodglukos < 2,5 mmol/l (106).

Rosiglitazon. Rosiglitazon i kombination med metformin resulterade i 1 % med rapporterad hypoglykemi (86) medan ingen "signifikant hypoglykemi" observerades i en studie av Gomez-Perez (107). I en studie av Fonseca sågs milda till moderata hypoglykemisymptom hos 2,5 % vid dosering 4 mg x 1 och 4,4 % vid 8 mg x 1 som tillägg till metformin (108).

Pioglitazon. I en jämförande studie (N = 4 x 320) med pioglitazon som tillägg till metformin sågs hypoglykemisymptom hos 2,2 %, som tillägg till sulfonylurea 11,3 % och som tillägg till metformin 15,6 % (108). Pioglitazon som monoterapi (40 veckor) med 15–45 mg/dag gav hypoglykemi hos 4,5 % jämfört med glibenklamid 24,3 % (110). Som 30 mg tillägg till metformin givet till cirka 300 individer sågs ingen hypoglykemi av rosiglitazon (111).

Sitagliptin (se även glipizid ovan). Vid dosering 100 mg x 1 i 24 veckor till 467 typ 2-diabetiker noterades hypoglykemi hos 1,7 %, varav två individer med svår hypoglykemi (en med missad måltid) (93). I en review konstaterades att sitagliptin hade en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo (cirka 1 %) (112). I en studie med ihopslagna data från 12 dubbelblindstu-

dier (6 139 individer) noteras en incidens av 4,9 hypoglykemi-er per 100 personår med sitagliptin medan siffran för övriga behandlingar var 11,7. Man anger att frekvensen vid monoterapi är jämförbar med placebo och högst vid samtidig insulinbehandling (113).

G04 Urologiska medel

Sammanfattning

Instabil urinblåsa behandlas med antikolinerga läkemedel, där risken för kognitiv påverkan framför allt hos äldre är påtaglig. Några studier av hur de antikolinerga effekterna hos dessa läkemedel påverkar bilkörning finns inte.

Rekommendationer

Darifenacin förefaller i studierna inte ge någon påverkan på kognitiva funktioner trots god förväntad läkemedelseffekt.

Läs mer

- Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin (114). (Review 2008).
- I en tämligen färsk översiktsartikel hävdas att oxybutynin kan försämra kognitionen hos äldre. I åldersgruppen anses däremot darifenacin, trospium, solifenacin och tolterodin ha liten risk för CNS-bieffekter. Även med de sistnämnda manas till försiktighet vid demens (115).

Enskilda preparat

Darifenacin. Darifenacin 15 mg x 1 långsamfrisatt påverkar inte kognitiva funktioner utan är jämförbart med placebo (116). När 7,5 mg respektive 15 mg x 1 gavs i en vecka till medelålders friska sågs ingen påverkan på kognitiva funktioner utan biverkningsmönstret var jämförbart med placebo (117). Någon påverkan sågs inte heller i Liptons studie av äldre (118).

Oxybutynin. Oxybutynin som engångsdos (5 och 10 mg) har visat sig ge försämrade kognitiva testresultat i sju av 15 neuropsykologiska test (119). Långsamfrisatt oxybutynin (20 mg) påverkar kognition, speciellt minne, hos äldre vid jämförelse med placebo och darifenacin (15 mg) (116). Försökspersonerna i studien var inte medvetna om minnespåverkan av oxybutyninet.

Tolterodin. Utöver ett par fallbeskrivningar med minnespåverkan (120) och konfusion (121) saknas studier av tolterodin på äldre.

M01A NSAID

Sammanfattning

Generellt sett verkar NSAID-preparaten i engångsdos inte påverka körförmåga eller kognitiva funktioner, medan såväl förbättrade som försämrade testresultat kan anas vid längre tids behandling. Det är väl känt att NSAID kan ha effekter på centrala nervsystemet vid överdosering (122). Preparatens trafikvarningstexter anger att för enstaka patienter kan allvarigare störningar inträffa (reaktionsförmåga, synrubbingar, dåsighet med mera), detta verkar ofta vara uppgifter från biverkningsrapporter.

Rekommendationer

De vetenskapliga studierna ger ingen klar vägledning i valet mellan olika NSAID. Läs vidare om de olika substanserna nedan.

Enskilda preparat

Diklofenak. Diklofenak givet 50 mg intramuskulärt visade inga skillnader mot placebo i psykomotoriska test vid upprepade mätningar mellan 1 och 8 timmar efter injektion (123).

Ibuprofen. Ibuprofen 200 mg x 4 i fem dagar jämfört med placebo till friska män med inducerad muskelskada ger ingen försämring i psykologtestresultaten (124). Goodwin rapporterar om fyra äldre patienter i ett kliniskt material som fick ibuprofen 1,6–3,2 g/dag och som fick en kognitiv påverkan, vilken normaliserades inom 2 veckor efter utsättning (125).

Indometacin. Indometacin 100 mg två timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförmåga eller reaktionshastighet (126). Indometacin 50 mg x 1 jämfördes bland annat mot placebo i track-test (se faktaruta om tester) och neuropsykologiska test. Två timmar efter intagen dos på dag tre sågs en tendens till sänkning av CFF (critical flicker frequency) medan uppmärksamhet, reaktionsförmåga och koordination var opåverkade (127). En individ kunde dock inte genomföra vissa testuppgifter på grund av yrsel och illamående. Indometacin 25 mg x 3 jämfördes med placebo före, fem timmar efter första dos och sedan efter sju dagars medicinering. Neuropsykologiska testresultat visade förbättrade reaktionstider både efter första dos och efter en vecka. Verbalt minne förbättrades efter en vecka i den yngre delen av gruppen (55–65 år), medan inga skillnader sågs i uppmärksamhets- eller andra tester (128).

Naproxen. Naproxen 500 mg två timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförmåga eller reaktionshastighet (126). Tre veckor med 750 mg/dag gav vissa försämringar i neuropsykologiska test, dock inte signifikanta (129). Att försämringar sågs hos några individer är anmärkningsvärt eftersom omtestning med samma testbatteri efter 3 veckor ska ge förbättringar på grund av inlärningseffekter (130, 131).

M03 Muskelavslappnande medel

Enskilda preparat

Baklofen: Inga för bilkörning relevanta studier har kunnat identifieras.

Orfenadrin: Inga för bilkörning relevanta studier har kunnat identifieras.

N01 Anestetika

Trafikolyckor finns rapporterade för patienter som kör hem efter anestesi, med fällande domar och ersättningskyldighet (USA) för anesthesiologen respektive operatören (132). Även om körförbud meddelas, så förekommer det inte sällan att patienten ändå kör. I en intervjustudie var andelen som körde trots 24 timmars körförbud 5 % efter generell anestesi och 2,4 % efter regional anestesi eller intravenös sedering (133). I en studie sågs att 73 % av bilägarna körde inom 24 timmar trots rekommendation att inte köra. Av de 9 % som körde hem efter operationen angav 1/3 att de var trötta, 4/9 hade huvudvärk, 1/3 hade yrsel, några hade illamående och kräkningar (134).

Wu och medarbetare såg vid en review att risken för postoperativ nedsättning i kognitiva funktioner inte skiljde sig åt mellan generell anestesi och regional anestesi (135). Genomgången visade också att speciellt äldre var känsliga för postoperativ kognitiv dysfunktion, som kunde finnas kvar en vecka postoperativt hos 26 % av patienterna – i vissa fall upp till månader. I en relativt ny studie undersöktes 20 friska matchade kontroller mot 20 patienter (medelålder 36 respektive 44 år) som skulle genomgå artroskopi. Uppmärksamhetsbrister, mikrosömn och förlängda reaktionstider noterades i patientgruppen två timmar postoperativt men ingen skillnad sågs vid 24 timmar jämfört med baseline före ingreppet (136). Tolv frivilliga unga testades i en pilotstudie med generell anestesi (propofol, desfluran och fentanyl, 2,3,4 och 24 timmar efter anestesislut) samt med alkohol (0,8 ‰) och utan droger (med motsvarande intervall) avseende simulatorkörning och psykometriska tester. Man såg ingen kvarstående effekt av anestesin efter två timmar medan alkoholen gav en generell försämring vid alla tidpunkterna (137).

Sammanfattning

Normal rutin efter generell anestesi har i Sverige och andra länder varit att ge körförbud de närmaste 24 timmarna efter avslutad anestesi (138, 140) (samt muntliga uppgifter). En sammanställning återfinns i Tabell 2 i Ips och medarbetares artikel (140). För moderna kortverkande medel förefaller det som att man inte ser påverkan efter sex timmar men tillägg av sederande läkemedel förlänger definitivt påverkanstiden. Många kör trots givna rekommendationer om att inte köra; en del kör hem direkt efter ingreppet. De senaste åren har det emellertid diskuterats om 24 timmars köruppehåll efter anestesislut är tillräckligt, särskilt för isofluran (141). I produktresumén för isofluran påpekas numera att "Förändringar i uppträdande och intellektuella funktioner kan kvarstå i upp till sex dagar efter administration. Detta måste tas i beaktande när patienten återupptar normala dagliga aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner".

Rekommendationer

Generellt kan sägas att man inte ska köra bil den närmaste tiden efter att ha fått anestesimedel. Speciellt viktigt är körförbudet om sederande läkemedel (som midazolam) getts ensamt eller som komplettering till anestesin. Ett dygn (24 timmar) har uppfattats som en rimlig tid för att återhämta sig efter ingreppet och för de givna läkemedlen att försvinna ur kroppen. För somliga medel kan nämnda köruppehåll komma att förlängas. För propofol gäller att nedsättning i allmänhet inte kan påvisas efter tolv timmar (se produktresumé). Om endast lustgas, där det inte finns hållpunkter för negativ körpåverkan, ges kan man vara mera liberal. Var tydlig gentemot patienten och förklara att hjärnans kapacitet är/kan vara påverkad trots att man känner sig helt i form.

Enskilda preparat

Droperidol. Droperidol 2,5 mg intramuskulärt gav försämrad körförmåga i simulator 30 minuter efter injektion (142). Fem milligram intravenöst gav påverkan på kognitiva funktioner i minst tio timmar efter injektion (143). Andra hävdar kvarstående effekter > 24 timmar (144, 144) eller > 48 timmar (146).

Ketamin. Ketamin är mest känt som ett anestetikum men har uppmärksamats som missbruksdrog och förekommer därför bland detekterade droger vid påverkad bilkörning och trafikolyckor (147, 148, 149). Vid screening av skadade bilförare noterades i en studie av Wong och medarbetare (149) att var tionde skadad var drogpåverkad och den mest detekterade drogen var ketamin i 45 %. Nu finns även extemporeberedningar

i tablettform för terapieresistenta smärttillstånd varför substansen kommenteras i denna sammanställning. Ketamin används i studier som modellsubstans för schizofreni vilket ger en indikation om att bilkörning kanske inte är så lämpligt. Det finns dock inga studier på hur ketamin påverkar körförmågan.

Lustgas. Lustgas 30 % kan påverka psykomotoriken 10–20 minuter efter avslutad administrering (150). Man gav lustgas till patienter i samband med sigmoideoskopi och jämförde med matchade kontroller (n = 40 + 40) samt genomförde testning av komplex motorisk förmåga, varvid man inte fann någon negativ påverkan av kognitionen utan snarast förbättring, mätt cirka 10 minuter efter avslutad administration av gasen (151). I en opublicerad studie från TrMC (Trafikmedicinskt Centrum, Karolinska-Huddinge) såg man inte heller någon påverkan av resultat i ett simultankapacitets- och reaktionstidstest cirka 30 minuter efter anestesi vid artroskopi.

Propofol. Vid test av propofol vid serumnivåerna 0,2, 0,4 och 0,8 mikrog/l ses påverkan på kognitiva funktioner vid alla tre nivåerna (152). Propofol gav en halvtimme efter administrering kvarstående kognitiva effekter motsvarande inverkan av BAC (blodalkoholkoncentration) 1,1 ‰ (23). I tester och simulerad körning efter 2 timmar presterar patienter som fått propofol jämförbart (eller bättre) än vid baseline, medan patienter som fått midazolam och petidin vid endoskopin fortfarande efter två timmar presterar signifikant sämre än vid baseline (153). I en senare studie gavs propofol alternativt midazolam eller placebo inför gastroskopi. Körförmågan testades i bilsimulator före och efter undersökningen. I propofolgruppen hade 97,5 % återhämtat sig efter 30 minuter och alla hade gjort det efter 60 minuter, medan midazolamgruppen fortfarande hade signifikant sämre värden efter två timmar jämfört med vid baseline (154). Effekterna av intravenös injektion (2,4 mg/kg kroppsvikt) inför kolo- eller gastroskopi undersöktes före, strax efter och vid en samt två timmar, varvid 4 % uppvisade lätt kognitiv nedsättning efter två timmar. Omedelbart efter narkosen sågs påtaglig nedsättning i kognitiva funktioner motsvarande måttligt demenstillstånd. Författaren rekommenderar bilkörning tidigast efter sex timmar (156).

Tiopental. Korttill studerade tiopental och konstaterade att försämrad körförmåga i simulator kvarstod i sex timmar och försämrad reaktionsförmåga i åtta timmar efter anestesi. Han föreslår 24 timmars körförbud vid tiopentalanestesi (156).

N02 Analgetika

Smärta i sig har i flera studier visat sig påverka reaktionshastighet och andra kognitiva funktioner (157, 158, 159, 160) varför det är viktigt att behandla smärtan adekvat. Att opioider av olika slag inverkar negativt på kognitiva funktioner och körförmåga har visats i flera studier och fått somliga sakkunniga, inte minst i USA, att avråda från bilkörning. Att göra en kognitiv bedömning under pågående opioidbruk ter sig emellertid som

ett bättre sätt att avgöra körförmågan hos individen (161). I de få studier som finns där analgetika relateras till förekomst av trafikolyckor framskymtar kodein som riskmedicinering. Trafikolyckor med personskada studerades av Engeland (162) som fann en riskökning på 2,0 [1,7–2,4] med opiater på recept, och där äldre (55–69 år) hade lägre risk än yngre (18–54 år).

Sammanfattning

En klinisk tumregel är att man inte ser en negativ inverkan av analgetikamedicinering vid långtidsbehandling men däremot vid engångsdoser, insättande av läkemedel och dosjusteringar. Tumregeln kan emellertid komma att stramas upp; American College of Occupational and Environmental Medicine har i uppdaterade riktlinjer intagit en restriktiv hållning till akut och kronisk opioidanvändning vid riskfyllt arbete (163).

Rekommendation

Stabil underhållsdosering av starka långsamt frisättande (depåberedningar) analgetika utgör inte hinder för bilkörning, men individuell bedömning måste ske med tanke på biverkningar, övrig medicinering och grundsjukdom. I litteraturen föreslås minst en veckas stabil dosering och minst ett dygns körförbud vid extradoser. En allmän rekommendation efter engångsbehandling vid operativa ingrepp om ett dygns bilkörningskarens bör vara rimligt.

Läs vidare

- Chronic pain and neuropsychological functioning. (161).
- A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. (164) (Review 1995.)
- Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. (165).

Enskilda preparat

Acetylsalicylsyra. Resultatet av kognitiva tester jämfördes för personer som tog (N = 1 130) respektive inte tog (N = 3 251) acetylsalicylsyra under senaste två veckorna och ingen skillnad noterades (166). Acetylsalicylsyra jämfördes med placebo efter fyra års medicinering och ingen skillnad i kognitiva test sågs (167).

Buprenorfin. På samma sätt som Sabatowski (168) har Dagtekin visat (169) att inte heller stabil långtidsbehandling med buprenorfinplåster påverkade kognitiva funktioner, jämfört med kontroller. Däremot sågs efter engångsdos intramuskulärt en påverkan på kognitiva funktioner med maximal effekt efter fyra timmar och kvarstående effekt efter åtta timmar (121).

Fentanyl. Fentanyl (0,2 mikrog/kg kroppsvikt) har effekter på kognitiva funktioner som är jämförbara med lågdos alkohol (BAC = 0,3 ‰) 15 minuter efter administration och gav en försämring i fyra av åtta testparametrar jämfört med endast försämring av visuell reaktionstid för alkohol (170). Mätt 1,5 timme efter intravenös administration sågs ingen skillnad jämfört med placebo (23). När 100 mikrog gavs intravenöst sågs sämre resultat i tester än för diazepam och detta kvarstod efter 2 timmar. Vid studie av de kognitiva effekterna av långtidsbehandling med fentanylplåster visades att av 21 smärtpatienter hade ingen kognitiv påverkan motsvarande 0,5 ‰ BAC, utan fentanylgruppen var helt jämförbar med kontrollgruppen (friska) (168). Någon försämring sågs inte heller för fentanyl 44 mikrog/h förutom hos några äldre (171). Med stabil dos om 25–400 mikrog/h (> 12 dagar) var resultaten jämförbara med kontrollgruppen och påverkan < 0,5 ‰ BAC (168). Med fentanylplåster som tillägg till oxikodon sågs efter en månad snarast förbättringar i simulerad körning (172).

Kodein. Det finns toleransutveckling för opiater och de angivna dosintervallen är inte så relevanta för bedömning av risken hos den enskilde patienten. Bachs och medarbetare (173) visade 2009 att riskökningen för trafikolycka, om föraren fått kodein förskrivet och hämtat ut läkemedlet < 1 vecka innan trafikolyckan, var 1,9 [1,2–2,2] gånger, medan risken för tramadol inte var signifikant (1,5 [1,0–1,6]). I kodeingruppen förekom blandmedicinering med bland annat andra opiater, bensodiazepiner och sömmedel, som när de uteslöts ledde till en riskökning på 1,3 [1,0–1,6] som inte var signifikant. I högdosgruppen med kodein (som fick > 60 dygnsdoser förskrivet) blev riskökningen 2,9 [2,3–3,6]. Dynamisk synskärpa påverkades negativt vid 90 mg jämfört med placebo, visuomotorisk koordination vid 60 mg medan ingen påverkan sågs på reaktionstider (174). Vid test i körsimulator visade det sig att 60 mg inte påverkade körförmågan (175) och i en senare studie visade patienter som tog 127–270 mg/dag samma körförmåga som patienter utan kodein, en respektive fem timmar efter senaste dos (176).

Metadon. Metadon givet i smärtstillande syfte gav efter upptitrering och steady state en förbättring snarare än försämring i uppmärksamhet och psykomotorik (177).

Morfin. Långtidsbehandling med morfinpreparat (långsam frisättning) undersöktes med kognitiva tester under ett år med doserna 40–140 mg/dygn vid tolv månadersuppföljningen. Resultaten låg hela tiden inom normalvärdesgränser för de olika testerna och man såg inte heller något samband mellan dos och testresultat (178). Två veckors stabil dosering med långsamt frisatt morfin (60–100 mg/24 timmar) medförde ingen försämring i kognitiva test, utom i ett fåtal fall där samtidigt intag av neuroleptika (haloperidol) mot illamående angavs som trolig orsak till nedsättningen (179).

Oxikodon. Patienter som behandlades med oxikodon (35 mikrog/24 timmar) uppvisade efter 90 dagars behandling ingen försämring eller förbättring av kognition på gruppnivå och i de enskilda fall där försämring sågs gällde det huvudsakligen äldre (171). Personer med stabil dosering de senaste 12 dagarna och med > 4 veckors behandling (långsamt frisatt oxikodon) presterar som friska kontroller, ingen presterar sämre än motsvarande BAC (blodalkoholkoncentration) 0,5 ‰ (180).

Tramadol. Tramadol undersöktes parallellt med kodein av Bachs varvid man fann en icke signifikant olycksriskökning för tramadol på 1,5 gånger (0,9–2,3), men trenden över tid var uppåtgående (173). Tramadol givet i 20 mg bolusdos postoperativt jämfördes med 10 mikrog fentanyl. Signifikant färre med fentanyl kunde fullfölja ett neuropsykologiskt test dag ett, men resultatmässigt sågs ingen skillnad (181). I övrigt finns inga relevanta studier i PubMed för tramadol, utöver några rättsmedicinska artiklar (182, 183). Förhöjd kramprisk har observerats (184) och bör beaktas för bilförare, speciellt för personer med tidigare stroke, skallskada eller alkoholmissbruk (185).

Vid kombination av tramadol med andra analgetika eller med andra läkemedel av centralt verkande typ är det vetenskapliga underlaget osäkert och stor försiktighet är påkallad. För att förstärka den analgetiska effekten av tramadol kombineras ofta behandlingen med ett annat "trafikfarligt" (det vill säga ett som har trafikvarningstext) läkemedel.

Analgetika med perifera effekter förväntas inte ha några effekter från centrala nervsystemet.

N02C Medel vid migrän

Migränsjukdom befanns vara signifikant associerad med kollisionsolyckor bland förare inom det israeliska försvaret (186) men någon ytterligare studie har inte kunnat lokaliseras. Det finns studier som pekar på nedsatt kognition/visuell dysfunktion i perioden mellan attacker (187, 188, 189), speciellt hos dem som får aura (190, 191). Andra studier har dock inte kunnat påvisa någon nedsatt kognition (192, 193), bland annat en studie där man använde ett omfattande testbatteri men endast på yngre som haft migrän under en relativt kort tid. Inte heller migränpatienter med längre sjukdomstid (i medeltal 18 år) uppvisade i en annan studie någon skillnad i kognitiva funktioner jämfört med kontroller (194).

Trötthet/sömnighet är en vanlig rapporterad biverkan av alla triptanläkemedel och ännu vanligare för "övrigruppen" där utöver ergotaminer även opiater, antihistaminer och antiemetika med mera ingick (195). Trötthet kan givetvis påverka förarlämpligheten.

Sammanfattning

Migränpatienter verkar inte ha någon nedsättning av kognitiva funktioner under anfallsfria perioder. I en placebokontrollerad studie av sumatriptan, zolmitriptan och ergotamin, där även friska ingick, med testning av kognitiva funktioner och eventrelaterade potentialer sågs endast marginella läkemedelseffekter utan klinisk relevans. Trötthet/somnolens är en inte ovanlig biverkan vid triptanmedicinering.

Rekommendationer

Påtaglig trötthet är vanligt i restitutionsfasen efter ett anfall och innebär att man inte ska köra bil det/de närmaste dygnet (dyggen). Valet av läkemedel för behandling i prodromalstadiet eller akutfasen har därför mindre betydelse eftersom läkemedelseffekten avklingat när det är dags att köra. Överdoserering kan kräva längre tid för eliminering/restitution.

Läs vidare

- Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms (196).

Enskilda preparat

Almotriptan. Almotriptan 12,5 mg har en något lägre förekomst av trötthet och somnolens än sumatriptan 50 mg och 100 mg vilket framgår av en review från 2002 (197). Somnolens drabbar cirka 1,6 % av patienterna i såväl behandlingsgrupp (12,5 mg) som placebogrupp (198), medan 6,25 mg gav somnolens hos 0,8 %.

Eletriptan. I en studie rapporterades teraporelaterad somnolens för 1 % vid 40 mg och 4 % vid 80 mg jämfört med 2 % i placebogruppen (199). Teraporelaterad trötthet rapporterades för 2 % respektive 6 % mot 2 % för placebogruppen.

Ergotamin. När 2 mg gavs till friska sågs en lätt nedsättning i kognition, mätt i form av "Event related potentials" 2 timmar efter intag (200). Förändringen var liten och bedömdes inte som kliniskt relevant. Ergotaminmissbrukande migränpatienter jämfördes med migränpatienter utan ergotamin och med friska kontroller, varvid man efter korrektion för psykologisk oro ("distress") inte fann några skillnader i minnesförmåga, mental flexibilitet, processhastighet eller uppmärksamhet (201).

Naratriptan och *zolmitriptan*: studier av kognition eller trafik-säkerhet saknas.

Rizatriptan. 10 mg gav väsentligen likvärdiga resultat som för sumatriptan (se nedan) (202, 203).

Sumatriptan. Två timmar efter intag av 100 mg sågs ingen effekt på friska vid Brickenkamps D2-test (se faktaruta om tester)(200). Med samma dos och test 3–5 timmar efter intag sågs mild sedering men något snabbare reaktioner vid ordigenkänningsstest samt något men ej signifikant längre enkla reaktionstider (audiella och visuella). I övriga test sågs ingen skillnad mot placebo (202).

N03 Antiepileptika

Det finns inga studier av hur antiepileptika påverkar körförmågan utan genomgången visar preparatens inverkan på kognitiva funktioner, vilket är välundersökt. I enstaka fall har man jämfört med påverkan av alkohol. Majoriteten av studierna är dock utförda på unga, vanligtvis friska, personer men effekter på barn och äldre har också studerats.

Sammanfattning

Ur trafiksäkerhetssynpunkt är det A och O att patienten hålls anfallsfri – om anfallsfrihet inte kan upprätthållas ska patienten inte köra bil. Påverkan av biverkningar kommer i andra hand i detta avseende. Vid insättning kan man eventuellt ta biverkningarnas påverkan på förarskap i beaktande med längre tidsperspektiv.

Det finns belägg för att fenobarbital har störst inverkan på kognitiva funktioner bland de antiepileptiska läkemedlen, och att topiramet har en sådan grad av påverkan att bilkörning bör avrådas. Fenytoin ger också påverkan på psykomotoriken medan karbamazepin har en närmast marginell effekt på kognition. Valproat, liksom vigabatrin, gabapentin och lamotrigin, har troligen ingen nämnvärd effekt på körförmågan. Levetiracetam reducerar inte kognitiv förmåga men kan ge oönskade effekter i form av aggressivitet och impulsivitet.

Data i Tabell 1 är hämtade från en översikt gjord 2002 (204) och anpassad efter läkemedel på den svenska marknaden. Resultaten skiljer sig något jämfört med en tidig review från 1987, där fenytoin bedömdes ha den största påverkan på kognitiva funktioner i jämförelse med fenobarbital, valproat och karbamazepin (205).

Tabell 1. Kognitiva effekter av antiepileptiska läkemedel

Liten eller ingen kognitiv påverkan	Viss kognitiv påverkan	Potentiellt signifikant kognitiv påverkan
Gabapentin	Fenytoin	Fenobarbital
Lamotrigin	Karbamazepin	Topiramet
Oxkarbazepin	Valproat	
Levetiracetam	Zonisamid	

Rekommendation

Levetiracetam är den substans som i flera studier har visat sig förbättra kognitiva funktioner och borde (ur kognitiv synpunkt) vara att föredra i samband med bilkörning om inte predisponerande faktorer för beteendepåverkan föreligger. Lamotrigin, gabapentin och valproat är också alternativ för bilförare och uppvisar ingen eller endast liten påverkan.

Läs vidare

- Behavioral and Cognitive effects of Anti-Epileptic Drugs (206). (Review 2010).
- Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs (207). (Review 2010).
- Cognitive effects of antiepileptic drugs (208). (Review 2008).
- Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update (209). (Review 2004).

Enskilda preparat

Etosuximid. Etosuxamidbehandling visade sex månader efter insättning ingen signifikant skillnad i kognitiva funktioner jämfört med baslinjen (210).

Felbamat. Det finns inga studier på människor.

Fenobarbital. Fenobarbital har en negativ effekt på kognitiva funktioner (211) och ger störst påverkan i jämförelse med fenytoin och valproat hos friska försökspersoner och med signifikant skillnad mot baseline i flertalet kognitiva test. Fenobarbital påverkar även inlärningsförmågan (212). När läkemedlet gavs till Alzheimerpatienter (AD) och jämfört med AD-kontroller sågs signifikant försämring i global kognitiv förmåga (MMSE) jämfört med baseline vid 12 månader, medan kontrollgruppen uppvisade viss förbättring (213). Vid utsättande av fenobarbital till barn ses efter sju månader förbättrad kognitiv förmåga jämfört med gruppen som kvarstod på medicinering (214). Vid ett annat försök att reducera fenobarbital till personer boende på institution sågs efter 4–6 månader förbättrad kognitiv förmåga hos var fjärde patient, och äldre uppvisade större andel med förbättring (215). I en tredje studie med utsättning av läkemedlet hos barn noterades efter tre månader ingen signifikant förbättring i IQ, medan P300-mätningarna visade förbättring när fenobarbital sattes ut (216). I en metaanalys skriver Meador att "Ett undantag är fenobarbital, som har visats ha dramatisk påverkan på kognition" (217).

Fenytoin och *fosfenytoin* har effekt på kognitiva funktioner i form av långsam psykomotorik (218). Man såg ingen skillnad i intellektuell prestation bland patienter med fenytoin jämfört med patienter med karbamazepin (219, 220).

Gabapentin. Endast en studie finns som påvisar att gabapentin i terapeutisk nivå kan förorsaka påverkad körning så att det lett till polisingripande (221). I en studie av kognitiva funktioner har man inte sett någon negativ påverkan (222) och inte heller i en mindre studie med snabb upptitrering (223). Med 2,4 g gabapentin/dag till friska försökspersoner sågs vid jämförelse med karbamazepin förbättring mot baseline i 1 av 15 testvariabler och viss försämring av fyra variabler. Detta var klart bättre än för karbamazepin, som var sämre i 13 av 15 variabler (224). I en senare studie undersöktes äldre på motsvarande sätt och man såg en fördel för gabapentin i 15 av 17 kognitiva testparametrar men viss (signifikant) nedsättning sågs för båda preparaten i relation till baseline (225). Många avbröt studien på grund av biverkningar. Vid en annan jämförelse mellan karbamazepin och gabapentin till friska försökspersoner sågs negativ påverkan av båda substanserna, mätt i form av summa Z-score, men till fördel för gabapentin. Ingen skillnad sågs för enskilda parametrar (226). Gabapentin som tillägg till annan medicinering visade ingen kognitiv påverkan men viss sedering sågs vid högsta dosen 2,4 g/dag (227) och i studien av Mortimore sågs förbättrade kognitiva funktioner för gabapentin jämfört med kontrollgruppen (228).

Karbamazepin och *oxkarbazepin* är likvärdiga avseende inverkan på kognition och är jämförbara med valproat efter sex månader (229). Ingen effekt på kognitiva funktioner av karbamazepin visades av Gallassi och medarbetare (218) medan en annan studie visade minnespåverkan (230). Oxkarbazepin har i tre monoterapistudier inte visat någon negativ inverkan på kognitiva funktioner (220, 231, 256), i de senare två visades viss förbättrad kognitiv förmåga. Oxkarbazepin 300 mg x 3 som tillägg till annan antiepileptisk medicinering visade efter tre veckors behandling ingen inverkan på testresultat jämfört med placebo (231). Sex respektive 12 månader efter insättning ses ingen skillnad i kognitiv funktion jämfört med baseline (210). I bilkörningstest gav karbamazepin 200 mg x 3 nedsättningar i mätta parametrar med en vinglighet motsvarande 0,5 % BAC (232). I en långtidsstudie (fem år) visade sig karbamazepin ge mindre av kognitiv påverkan jämfört med fenytoin men framför allt jämfört med fenobarbital (233).

Klonazepam, 4 mg som engångsdos, till friska gav en negativ påverkan på psykomotorik under åtminstone fem timmar, för några testpersoner betydligt längre (234).

Lamotrigin i singeldos, 120 respektive 240 mg, till friska gav likvärdigt resultat med placebo avseende ögonrörelser, tracking test och svajning efter 2–8 timmar (235). Lamotrigin har som tilläggsterapi inte visat sig påverka kognitiva funktioner (236, 237) och har klart mindre påverkan än topiramet (238, 239) eller karbamazepin (240). I en av studierna (237) sågs snarast förbättrade testresultat, dock ej signifikant. Givet till friska frivilliga män, 25 mg x 2 i en dryg vecka ger lamotri-

gin förbättrad audiell och visuell enkel reaktionstid jämfört med placebo och valproat (241). Trots viss påverkan av P300 sågs ingen kognitiv nedsättning hos friska efter 20 veckor med 300 mg/dag (242). I fem andra studier med friska frivilliga sågs inte heller någon negativ påverkan på kognition (223, 235, 240, 243, 244). Lamotrigin jämfört med placebo som tillägg till annan antiepileptisk medicinering vid partiell epilepsi visade ingen skillnad i kognitiva funktioner (245).

Levetiracetam. Inga studier av körförmåga finns. Beträffande kognitiva funktioner finns det ett flertal studier som påvisar signifikanta positiva (det vill säga förbättrande) effekter på kognitiva funktioner (246, 247, 248, 249, 250). Det finns även studier som visar på en ökad förekomst av aggressivitet samt brist på självkontroll, vilket inte är bra sett ur trafiksäkerhetssynpunkt (251). Predisponerande faktorer kan vara olika psykosyndrom eller snabb upptitring (252). I en studie av Weintraub sågs psykiatriska och beteendemässiga biverkningar hos 16 % av 521 individer jämfört med hos 1 % för gabapentin och 5 % för lamotrigin (253). Även här var tidigare psykiatriska problem en predisponerande faktor, något som inte kunde ses i studien av Hurtado (254). Biverkningarna kan ibland vara allvarliga uttryck av aggression, våld eller psykos (255).

Pregabalin har som tillägg vid behandlingsresistent epilepsi visat sig ge försämrat episodiskt minne såväl visuellt som verbalt (246). I en studie av Hindmarch (257) sågs endast en liten men signifikant försämring i ett tracktest och "CFFT" (critical flicker fusion test) men förbättrad bromsreaktionstid. Salinsky och medarbetare (258) visar med 600 mg/dag efter tolv veckors behandling en signifikant nedgång i resultaten i tre av sex kognitiva tester.

Rufinamid. Ingen inverkan på kognitiva funktioner sågs för upp till 1 600 mg/dag efter tre månaders behandling som tilläggsmedicinering (259).

Topiramet. Inga studier av bilkörning finns. Topiramet givet till friska försökspersoner (400 mg/dag, tolv veckor) visar påtagliga (> 2 SD) negativa effekter på kognitiva funktioner jämfört med placebo (260). Motsvarande fynd sågs vid 5,7 mg/kg kroppsvikt efter fyra veckor i en annan studie (223). I jämförande studier av kognitiv påverkan ger topiramet större påverkan än lamotrigin (238, 239) när preparaten är tilläggsterapi till karbamazepin eller fenytoin. I en annan motsvarande jämförelse fann man att topiramet hade en inverkan på kognitiva funktioner motsvarande 0,45 % BAC (236). Vid jämförelse med lamotrigin sågs sämre testresultat i 20 av 23 testvariabler med signifikant ($p < 0,05$) skillnad i 39 % (261). Skillnaden verkade vara mera uttalad om topiramet gavs med tillägg av valproat. Påverkan av P300 sågs, liksom kognitiva nedsättningar hos friska försökspersoner efter 20 veckor med 300 mg/dag (242). Topiramet i dosen 400 mg/dag som tillägg till karbama-

zepin ger efter tolv veckor en något större negativ påverkan än tillägg av valproat (262). I en review sammanfattar Aldenkamp att "det finns klara kliniska belegg för topiramatinducerad kognitiv påverkan" (263) och i en studie visas klass II-evidens för dosberoende kognitiv nedsättning, signifikant vid doser > 192 mg/dag (264).

Valproat. Ingen ökad olycksrisk visades i en norsk studie (265). Påverkan på kognitiva funktioner är lägre än för andra antiepileptika (huvudsakligen karbamazepin) (266) men finns (218, 241) och när preparatet sattes ut sågs förbättring (266).

Vigabatrin ger lite olika resultat, men två studier visar ingen negativ inverkan på kognitiva funktioner (267, 268). Vigabatrin som tillägg visar sig i en studie inte ha någon påverkan på kognitiva funktioner (269), men i en annan studie ger vigabatrin negativa effekter, dock av lägre grad än karbamazepin (270). Ur bilkörningssynpunkt finns det skäl att påminna om vigabatrinets biverkningsrisk i form av synfältsinskränkningar (271).

Zonisamid. Med ett års uppföljning och dosering 100, 200, 300 och 400 mg/dag, klagar hälften av gruppen på kognitiv påverkan efter ett år, något som ses i form av dåliga resultat i kognitiva test och med störst påverkan vid dosen 400 mg/dag (272).

N04 Medel vid parkinsonism

I en aktuell litteratursammanställning konstaterades att individer med Parkinsons sjukdom har en förhöjd risk för bilolyckor, även om tillgängliga studier har brister (273). Resultat vid tester av kognitiva funktioner kan vara påverkade redan i tidiga stadier av sjukdomen (273) och referenser i denna). Icke desto mindre fungerar bilkörning ofta bra vid nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom ((273) samt personlig kommunikation med läarkollegor vid kvällsseminarium med Stockholms läns läkemedelskommitté 2016-04-14).

Sömnstörningar med påtaglig dagtrötthet är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom (PD) (274, 275) och resulterar i att individen lätt somnar, speciellt vid inaktivitet. Dagtröttheten ökar med dopaminerg medicinering (276), troligen på grund av viss dosrelaterad sederande effekt (277) i kombination med att dopaminerga medel kan störa nattsömnen (278, 279). I en stor tysk studie av Meindorfner ($n = 5210$ patienter med körkort) framkommer att 8 % har erfaren sömnnattack under körning (under en 5-årsperiod) varav $\frac{1}{4}$ inte föregicks av några varningstecken. I 28 % (av de åtta procenten) resulterade sömnnattack i kollisionsolycka (280). On-Off-problematik har inte studerats i sig, men gradering av sjukdomens svårighetsgrad

enligt Hoehn och Yahr (281) korrelerar starkt till nedsatt körförmåga. Vid körtest på väg blev 100 % med stadium 4 underkända, 90 % i stadium 3 och över 50 % i stadium 2 (282). Av en annan studie framgår att både neurologer och patienter över-skattar körförmågan, jämfört med resultatet av körtest (283).

Sammanfattning

Mer eller mindre uttalad dagtrötthet är vanligt förekommande vid PD, liksom förekomst av en progredierande kognitiv funktionsnedsättning som går mot demens, och båda tillstånden har stor betydelse för trafiksäkerheten. Ofta överskuggar rörelseproblematiken (inklusive on-off-fenomen) de kognitiva problemen vid läkarbesöken, men ur trafiksäkerhetssynpunkt är den kognitiva funktionsnedsättningen och dagtröttheten ofta viktigare än rörelseproblemen och får inte försummas.

Rekommendationer

Vid val av läkemedel för behandling bör man till bilförare välja sådana som inte har någon sederande effekt (eller så liten som möjligt) och inte någon antikolinerg komponent – speciellt inte till äldre. L-DOPA förefaller ur bilkörningssynpunkt vara bästa alternativet. Selegilin och tolkapon verkar ha potential att förbättra kognition och rasagilin verkar vara neutralt ur kognitiv synpunkt.

Läs vidare

- a. Driving ability in Parkinson's disease: Current status of research (284). (Review 2009).

Enskilda preparat

Bromokriptin förbättrade arbetsminnet efter fyra månaders monoterapi (285). Vid behandling av 66 personer med avancerad PD fick 17 mentala förändringar och 14 av dessa fick avbryta studien (286). Bromokriptin givet till PD-patienter som komplement till huvudsakligen L-DOPA visade jämfört med en kontrollgrupp utan bromokriptin inga skillnader i kognitiv funktion efter sex månaders behandling, varav de två sista månaderna var utan dosändring (287).

Entakapon. Elva procent av en studerad population på 222 PD-patienter angav att de slutade medicinera på grund av kognitiv försämring, men uppgifter saknas om kognitionen förbättrades efter utsättningen (288).

Kabergolin – inga relevanta studier finns (PubMed).

L-DOPA som överdoserats ledde till vårdslös körning och uttalat riskbeteende (289). Vissa positiva förbättringar av kognitiva funktioner kan ses vid L-DOPA-behandling medan antiko-lierga läkemedel gav försämringar (285).

Pramipexol. Några belägg för att just pramipexol skulle ge plötsligt insomnande bakom ratten finns inte (290). Däremot noteras viss sedering och försämrad kognitiv förmåga hos friska med engångsdos 0,25 och 0,5 mg (291).

Rasagilin varken förbättrar eller försämrar kognitiva funktioner hos PD-patienter (292).

Ropinirol. Se allmänt om antiparkinsonmedel ovan. Några studier om eventuell kognitiv påverkan av ropinirol finns inte vid sökning i PubMed.

Selegilin verkar i flera studier inte förbättra kognitionen hos individer med kognitiv nedsättning (293, 294, 295, 296) medan en studie kunde påvisa förbättring i motorisk reaktionsförmåga (297).

Tolkapon verkar förbättra kognitiva funktioner efter ett halvt års uppföljning med medicinering av PD-patienter (298) och hos friska (299). Det finns möjligen en skillnad mellan COMT-genotyper där aminosyrekombinationerna val/val förbättrar, val/met inte påverkar och met/met försämrar resultatet i vissa neuropsykologiska test av frontala hjärnfunktioner (299).

En aktuell studie indikerar att *rotigotin* och *kabergolin*, liksom *pergolid* men i motsats till *pramipexol*, inte försämrar kognitiv funktion (300).

Det är av visst intresse att elektrisk stimulering av nucleus sub-talamicus, vilket används i vissa länder vid otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling, i nyare publikationer uppges förbättra bilkörningsförmågan (301).

N05A Neuroleptika

Det finns inga bra studier på hur neuroleptika inverkar på körförmågan hos friska personer, utan alla studier är gjorda på enbart sjuka där det inte går att avgöra om den nedsatta körförmågan beror på läkemedlet eller på grundsjukdomen (302). Däremot finns studier av hur kognitiva funktioner hos schizofreni-patienter påverkas av neuroleptika, se nedan.

Sammanfattning

Grundsjukdomen i sig innebär ofta nedsättningar i kognitiva funktioner med betydelse för trafiksäkerheten. Det förefaller finnas en skillnad mellan preparaten avseende negativ inverkan på körförmågan, där första generationens neuroleptika har större negativ inverkan än de modernare. Långtidsstudier saknas för flertalet substanser förutom litium där man i simulatorstudie såg negativ påverkan efter ett års medicinering vid bipolär sjukdom jämfört med kontrollgrupp, medan behandling av Menières sjukdom i sex månader inte visade någon skillnad mot kontrollgrupp. Det finns en klar risk att patienten känner sig mycket bättre än vad testresultaten visar, vilket torde innebära

en ökad olycksrisk i trafiken. Klozapin förefaller ha mindre påverkan på kognitiva funktioner än andra neuroleptika men dess antikolinerga effekter kan ha betydelse, åtminstone för äldre patienter. Viktigt att notera är att flertalet patienter med minskade psykotiska symtom till följd av neuroleptikabehandling, presterar *bättre* i tester som används för att bedöma körförmåga (303, 304).

Rekommendationer

Vid neuroleptikamedicinering bör någon form av mätning av olika former av reaktionsförmåga samt psykomotorisk snabbhet göras innan bilkörning medges. Bilkörning är dock inte aktuellt förrän efter ett år sedan senaste skov av sjukdom (TSFS 2013:2, 14 kap, 3,4 §§). Då grundsjukdomen såsom schizofreni hos många individer försämrar kognitiva förmågor av betydelse för bilkörning, medan dessa förmågor oftast förbättras vid klinisk förbättring till följd av neuroleptikabehandling, är det minst lika viktigt att förvissa sig om att patienten fortlöpande tar neuroleptikat som ordinerat, som att välja ett neuroleptikum som i forskningsstudier har liten påverkan på kognitiva funktioner. Att förhöra sig om eventuellt alkohol- eller narkotikamissbruk är också viktigt vid den trafikmedicinska bedömningen av neuroleptikabehandlade patienter (304).

Läs vidare

- Road safety under psychiatric drug targeting (305). (Review 2008).
- Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia (306). (Review 2007).
- Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications (307). (Review 1999).

Enskilda preparat

Flupentixol och *flufenazin* i depåform gavs till patienter med kronisk schizofreni som jämfördes med friska kontroller (utan läkemedel) i neuropsykologiska tester och enkel simulatorkörning. Signifikant nedsättning sågs i alla mätvariabler för patientgruppen jämfört med kontrollgruppen (308).

Haloperidol i dosen 30 mg/dag till schizofrenipatienter gav, jämfört med friska kontroller utan läkemedel, 25–35 dagar efter insatt behandling en signifikant sänkning av resultaten i test av enkel uppmärksamhet, delad uppmärksamhet och valreaktionstid (309). Vid jämförelse mellan haloperidol och andra neuroleptika vid utskrivning från sjukhus sågs i ART-90 testbatteri en "remarkabel nedsättning i psykomotorik" i haloperidolgruppen och endast 1/20 (5 %) passerade alla subtest utan allvarligare fel mot 7/29 (24 %) i "övrigruppen" (310, 311).

Klozapin. Vid jämförelse av tio patienter med klozapin mot 18 patienter med andra neuroleptika visade klozapin en trend till bättre resultat i ett deltest (RST3) i ART-90 testbatteri (312), något som sedan också visats av Brunnaer (313). Medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter (Level 3 drug) (21, 314).

Litium var föremål för en review 1999 (315) där huvudsakligen bipolär sjukdom ingick i studierna. Minnesnedsättning, och framför allt långsammare informationsprocessning, var vanliga fynd med relevans för bilkörning men det poängterades att nedsättningarna inte var korrelerade till sedering. I en långtidsstudie (sex månader) av litiumbehandling vid Menières sjukdom sågs ingen inverkan på bromsreaktionstid eller andra simulatorvariabler jämfört med placebo (316) medan andra långtidsstudier kunde påvisa en mindre förlängning av reaktionstid och flera misstag i simulator (317, 318). I Linnoilas studie (319) sågs negativ påverkan på reaktionsförmåga vid tvåveckorstestning, trots att försökspersonerna kände sig reaktionssnabba. Litium kombinerat med alkohol (0,5 % BAC) gav klar försämring av koordinationsförmågan. Bramness visar också att unga kvinnor som medicinerade med litium löpte 3 gånger [1,3–6,6] ökad olycksrisk (265).

Olanzapin. Det finns inga studier relevanta för bilkörning (PubMed), men medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter (21, 314).

Quetiapin har jämförts med haloperidol och flupentixol givet till patienter med schizofreni och befanns vara mera gynnsamt ur kognitiv synpunkt, med cirka 70 % godkända personer i ART-90 testsystemet. Ändå är 30 % inte lämpliga för bilkörning (320).

Risperidon har jämförts med haloperidol till schizofrenipatienter vid utskrivning och kontroller varvid man såg en kraftig nedsättning i psykomotorik för båda grupperna jämfört med kontrollgruppen, men till fördel för risperidon där 35 % klarade alla deltesten. Alla i kontrollgruppen var godkända (311).

N05B Lugnande medel, ataraktika

Bensodiazepiner är de mest frekvent funna substanserna (efter alkohol) vid provtagning på bilförare vid misstanke om rattfylleri. Flera studier visar att bensodiazepinanvändare är överrepresenterade i trafikolyckor (162, 321-326) med riskökning från 1,5 till 13,5 gånger beroende på typ av läkemedel, studiepopulation och studiedesign. I en studie av trafikolyckor som resulterat i sjukhusinläggning sågs fyra veckor efter receptuttag en riskökning på 3,1 gånger för diazepam och 2,4 gånger för lorazepam, medan oxazepam inte gav någon riskökning (1 x) (325). Motsvarande riskökning (2,9 gånger för bensodiazepiner) under 1,5 års observationstid noterades av Engeland (162). I en studie av äldre (> 65 år) och deras trafikolyckor fann Ray och medarbetare en ökning av risken för trafikolycka

med personskada vid bruk av bensodiazepiner från 1,1 gånger (0,5–2,2) för ekvivalent av 4 mg diazepam till 2,4 (1,3–4,4) för ≥ 20 mg (321). Samtidigt bruk av två olika bensodiazepiner ökade risken 5 gånger (1,6–15). Ray såg inte heller att risken minskade med tiden som läkemedlet togs. Uppfattningen att en ångestpatient kör bättre med ångestdämpande (lorazepam) än utan, stämmer troligen inte (27, 327).

Sammanfattning

Endast buspiron och ondansetron har i studier inte visat sig påverka körförmågan. Övriga har en signifikant påverkan, även om det finns enstaka individer i studierna som inte påverkades. Viss långsam toleransutveckling ses för bensodiazepiner med minskad men fortfarande signifikant påverkan efter en månads medicinering. Eftersom effekterna på friska försökspersoner och ångestpatienter är lika dras slutsatsen att ångestreduktionen inte påverkar körförmågan till det bättre. Personerna var också relativt omedvetna om läkemedlets faktiska effekter på körförmågan vid testkörningarna utom i de fall påverkan var av det kraftigare slaget.

Rekommendationer

Det finns anledning att starkt avråda från bilkörning vid bensodiazepinbruk, möjligen med undantaget oxazepam där man troligen kan vara något mera liberal efter en tillvänningsperiod med tanke på Neutels studie (325) (se även oxazepam 50 mg till natten under N05C Sömnmedel och lugnande medel). Varje intag av alkohol under medicineringen med bensodiazepiner kan förväntas kraftigt försämra körförmågan och ska varnas för.

Läs vidare

- Benzodiazepine Use and Driving: A Meta-Analysis (328).
- Impact of Psychotropic Medications on Simulated Driving (302). (Review 2007).
- Effects of anxiolytics on driving (329). (Review 2009).

Enskilda preparat

Alprazolam 1 mg med långsam frisättning (depåberedning) jämfördes med 1 mg "vanlig" beredning som engångsdos till friska försökspersoner (330). Båda beredningsformerna visade en kraftig inverkan på körförmåga efter 4,5 timmar, medan den långsamfrisatta visade bättre resultat (50 % av icke långsamfrisatt inverkan). Alla var dock sämre än vid BAC 0,5 ‰. 1 mg x 2 till friska kontroller gav signifikanta nedsättningar i kognitiva funktioner efter 3 dagars behandling (257).

Buspiron givet 5 mg x 3 under fyra veckors behandling gav ingen inverkan på körförmågan (331).

Diazepam. Effekterna på motorvägskörning vid doserna 5–15 mg/dag har mätts för friska försökspersoner i tre studier (327, 332, 333). Med en engångsdos och körning en timme efter intag hade 5 mg ingen effekt, medan 10 mg hade effekt motsvarande > 1 ‰ BAC. I en senare studie med 5 mg x 3 med körning en timme efter senaste dos sågs en påverkan motsvarande $> 0,5$ ‰ BAC, men självskattning av påverkan skiljde sig inte från placebo. Undersökning efter en veckas medicinering gav en nästan fördubblad vinglighet motsvarande > 1 ‰ BAC-påverkan (327, 332, 333). Inte heller nu visade självskattning någon påverkan jämfört med placebo. I en studie av ångestpatienter (331) sågs efter en veckas behandling med dosen 5 mg x 3 en vinglighet som motsvarade nästan 1,5 ‰ BAC, vilken sedan sjönk för att efter en månad fortfarande motsvara $> 0,5$ ‰ BAC. Gemensamt var att någon signifikant korrelation mellan plasmanivåer och påverkansgrad inte sågs.

Hydroxizin – se under R06A Antihistaminer.

Lorazepam är undersökt i doserna 0,5 mg x 3, 1 mg x 3, 1,5 mg x 2 och 2 mg x 2 i fem studier, som alla visade signifikant ($\geq 0,8$ ‰ BAC) påverkan efter en dags och åtta dagars behandling. I två av studierna ingick ångestpatienter som visade samma påverkansgrad som friska försökspersoner med motsvarande dosering, medan ångestnivån mätt med Hamilton ångestskala reducerades med cirka 25 %. Dosen 1 mg x 3 gav påverkad körförmåga en timme efter senaste dos motsvarande 1,5 ‰ BAC (27, 327, 334-336).

Ondansetron – se under A04 Antiemetika.

Oxazepam i dosen 10 mg x 3 gav efter en dags intag en påverkan motsvarande 0,5–0,8 ‰ BAC medan självskattning av körkvaliteten inte skiljde sig från placebo (327).

N05C Sömnmedel och lugnande medel

Sömnproblem är inte ovanligt i befolkningen och under 2008 fick cirka 750 000 personer recept på sömnmedel. Hälften är över 65 år (337) och mer än 80 % har körkort. Studier från Kanada, EU, Taiwan och USA indikerar att hypnotikaanvändning är förknippad med ökad risk för bilolyckor ((338) och nyssnämnda artikels referenslista). Rekommendationen är att använda kortverkande läkemedel men om personen tar läkemedlet sent på natten efter att ha legat sömlös är risken påtaglig att denne är påverkad dagen efter. Då kan det kanske vara olämpligt att köra bil eller arbeta med precisionsarbete.

Sammanfattning

Vid enstaka doser har zopiklon en påverkan även på eftermiddagen dagen efter intag medan zaleplon inte har någon påverkan på förmiddagen efter intag, även om intaget skett vid fyrtiden på natten. Zolpidem intar en mellanställning med påverkan hos vissa på förmiddagen, men inte på eftermiddagen.

Rekommendationer

För bilförare är således zolpidem att föredra och ska då tas senast vid sänggåendet (före midnatt). Bensodiazepiner ska undvikas av bilförare.

Läs vidare

- a. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. (339).

Enskilda preparat

Zaleplon (10 och 20 mg) har visat sig inte påverka körförmåga 10–11 timmar efter intag⁽³⁴⁰⁾, och inte heller fyra timmar efter intag av 20 mg⁽³⁴¹⁾.

Zolpidem 10 mg taget vid sänggåendet påverkade inte körning dagen efter (elva timmar efter intaget och jämfört med 0,5 % BAC), men högre dos liksom dos tagen senare under natten påverkade körförmågan (339, 340). Efter en granskning 2014 av den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté skärptes produktinformationen för zolpidem. Enligt de nya riktlinjerna får den maximala dygnsdosen, 10 mg, inte överskridas. Zolpidem ska tas i en engångsdos strax före sänggåendet, ingen ytterligare dos ska tas under samma natt. Man ska sträva efter att ta minsta effektiva dos och man ska börja med 5 mg. Äldre och patienter med nedsatt leverfunktion bör använda dygnsdosen 5 mg. Framförande av forden ska undvikas åtta timmar efter intag. Samtidigt bruk av andra medel som påverkar den kognitiva förmågan bör undvikas (344).

Zopiklon 7,5 mg taget vid sänggåendet har i nyare studier visat sig ha en påverkan motsvarande 0,5 % BAC elva timmar efter intagen dos (343, 345). Förarna själva kunde vara omedvetna om den påverkan på körförmågan som sågs av kör lärare under körtestet. I 3 % av försöken avbröts körningen på grund av trafikfarlighet och i ett fall (1 %) ansåg försökspersonen sig för påverkad för att köra. Resultatet står således i bjärt kontrast till tidigare resultat (346, 347). Genom att slå samman data från olika studier kunde Leufkens (345) även visa att det inte förelåg någon könsskillnad eller åldersskillnad i påverkan (upp till 75 år). I en epidemiologisk studie visade det sig att användare av zopiklon hade en olycksriskökning på fyra gånger (323).

Resultaten verifieras i ett avhandlingsarbete (345) som mätbara effekter på kognitiva funktioner mätt med olika neuropsykologiska test. Självskattning av påverkan står inte alls i paritet till den påverkan som ses i körning och tester (underskattad påverkan). Samma avhandling visar också att zopiklon påverkar körförmågan hos kroniska användare, visserligen mindre än för friska och för dem med sporadisk användning, som är signi-

fikant skild från körförmågan för dem som fått placebo men lägre än vid BAC 0,5 %. Även här förekommer det stora individuella skillnader i känslighet, men mest uttalat för zopiklon (348). Äldre som grupp (till 75 år) uppvisar ingen skillnad i påverkan jämfört med yngre.

Mera långverkande sömnmedel återfinns bland bensodiazepinerna där framför allt nitrazepam, lorazepam, oxazepam och flunitrazepam har studerats.

Flunitrazepam (2 mg) påverkade körförmågan både på morgonen och eftermiddagen efter två behandlingsnätter, jämförbart med 0,5 % BAC (349, 350) och i såväl simulatorstudie som On Road Test (ORT) stöds resultatet att 1 eller 2 mg flunitrazepam påverkar körning på morgonen efter intag (351, 352). Ingen signifikant påverkan sågs i en tidigare studie (353) men en av 18 fick i den studien avbryta körtestet på grund av trötthet.

Klometiazol och *propiomazin*. Här finns endast en fallbeskrivning från rättskemiska avdelningen i Linköping med klometiazol (354) samt fallbeskrivningar från rättsmedicinska institutet i Köln (med samtidig förekomst av hög alkoholkoncentration) (355). Båda substanserna har dock trafikvarningstext i produktinformationen.

Midazolam 2 mg/70 kg ger 1,5 timme efter administrering kvarstående kognitiva nedsättningar motsvarande påverkan av 1,1 % BAC (23).

Nitrazepam har i 5 mg-dosering inte påverkat körförmågan (350) medan 10 mg till natten efter två dygns medicinering medförde signifikant skillnad mot placebo (356). Det är värt att notera att de negativa effekterna var mer uttalade på eftermiddagskörningarna än på förmiddagarna på grund av aktiva metaboliter. Efter fyra och tio dagars behandling med 10 mg sågs ingen signifikant skillnad, vilket talar för att tolerans utvecklas.

Oxazepam (50 mg till natten) påverkade ORT-resultaten morgonen efter en och två behandlingsnätter motsvarande 0,5 % BAC medan eftermiddagskörningen inte var påverkad (bättre än placebo). Vid körning på morgonen i bilsimulator sågs ingen säkerställd påverkan (jämfört med 0,5 % BAC) (357).

Triazolam har ännu inte undersökts med ORT-tester medan körning i bilsimulator och på körslinga inte visade någon påverkan (358). Däremot sågs en cirka 3 gånger ökad risk för trafikolycka med sjukhusinläggning inom åtta veckor efter receptuttag, i paritet med diazepam (325).

N06A Antidepressiva medel

Recept på antidepressiva är relaterat till en viss ökning i olycksrisk, 1,4–1,6 gånger beroende på typ (359). Riskökningen för personskada vid olyckan uppgick i en annan studie till 2,3 gånger (360). Att använda bilen som redskap vid suicid är inte ovanligt och måste finnas med i bedömningen av en deprimerad patient. I en studie av äldre (> 65) trafikolyckor med personskador sågs en olycksrisk på 2,2 gånger (1,3–3,5) den för tricykliska läkemedel. I dosering motsvarande > 125 mg amitriptylin ses en nästan 6-faldig ökning av risken att bli inblandad i trafikolycka (321). I en färsk studie uppgav drygt 20 % av patienterna subjektiva kognitiva symtom vid långtidsbehandling med SSRI (361).

Sammanfattning

Tricykliska antidepressiva har åtminstone initialt en påverkan på kognitiva funktioner medan SSRI-preparaten och MAO-hämmare inte har visat sig ha någon inverkan på körförmågan. Paroxetin 40 mg/dag har dock viss negativ påverkan på kognitiva funktioner. Övriga antidepressiva har varierande grader av påverkan och toleransutveckling, undantaget venlafaxin och reboxetin som verkar sakna inverkan på körförmåga eller kognitiva funktioner.

Rekommendationer

Depression i sig innebär en ökad olycksrisk (utöver suicidrisk) och innebär att körförbud bör meddelas patienten tills klar klinisk effekt av behandlingen har uppnåtts. För bilförare bör något av SSRI-preparaten eller preparat från "övrigruppen" användas där man inte sett negativa effekter på kognition vid studietidens slut (oftast efter 1–2 veckor). (?)

Läs vidare

- Impact of Psychotropic Medications on Simulated Driving (304). (Review 2007).
- Drugs, Driving and Traffic Safety, 307pp (339).
- Antidepressants and Driver Impairment: Empirical Evidence from a Standard On-the-Road Test (362). (Review 2003).

Enskilda preparat

Amitriptylin ger en signifikant försämring av körförmåga och vissa kognitiva test fyra timmar efter intag av 25 mg jämfört med placebo (363). Dos på 75 mg/dag ger svår trötthet och nedsatta resultat på körförmåga samt i majoriteten av neuropsykologiska test men nedsättningarna var praktiskt taget borta vid omtestning dag åtta med fortsatt läkemedelsintag (364). I en studie av Seppälä ser man inte någon sådan toleransutveckling till dag åtta vid test av CFF ("Critical Flicker Frequency", se Faktaruta 1) (365) men väl i psykomotoriktest. Engångsdos om 50 mg sätter ned kognitiva funktioner (366).

Efter en vecka hade 75–100 mg/dag i en studie visat sig ha kvarstående negativ effekt på koordination öga-hand och CFF (367). Amitriptylin 25 mg till personer med neuropatisk smärta gav dag ett förlängda reaktionstider och vingligare körning på väg (motsvarande 0,5 ‰ BAC) jämfört med placebo, medan på dag 15 inga skillnader noterades (368).

Fluoxetin 20 mg påverkade inte körförmågan signifikant dag ett eller senare (tre veckor) men körförmågan försämrades successivt från dag 1 till dag 22, den var dock ej signifikant sämre än placebo (369). Däremot sågs en nedsättning av bibehållen uppmärksamhet under hela försöksperioden. Vid jämförelse av 40 mg med placebo visades ingen signifikant skillnad i kognitiva funktioner 1,5 och fyra timmar efter intag (370).

Klomipramin, 25–50 mg x 3 givet till deprimerade patienter, ingick i en jämförande studie med andra nu avregistrerade läkemedel och placebo och den ökade snabbheten i reaktionsförmåga man såg tillskrevs förbättringen i depressiva symtom (371).

Maprotilin 75 mg försämrar resultatet i CFF (se Faktaruta 1) och har en dosberoende effekt (372). I en studie av Hobi (373) är testresultat normaliserade (det vill säga motsvarar placebo) efter två månaders behandling.

Nortriptylin har en kraftig dosberoende sederande effekt som påverkar uppmärksamhetstest (372). Effekterna av nortriptylin var färre och lindrigare än för amitriptylin vid en jämförande studie med engångsdoser. Reaktionstiderna var fortfarande förlängda efter fem timmar vid 12,5 mg och 25 mg (374).

Citalopram. Ingen studie på körförmåga finns. Jämförelse av 10 mg citalopram mot placebo intravenöst gav förbättrat långtidsminne och opåverkad bibehållen uppmärksamhet (375). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas hos friska försökspersoner av 40 mg i två veckor jämfört med placebo (376).

Escitalopram 10 mg/dag i en vecka och sedan 20 mg/dag visade ingen påverkan på körförmåga jämfört med placebo (377). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas vid 40 mg i två veckor jämfört med placebo hos friska försökspersoner (376).

Fluvoxamin. Det finns ingen studie om körförmåga eller placebokontrollerade test av kognitiva funktioner som passar i denna sammanställning. Preparatet har dock viss antikolinerg effekt enligt ACS (anticholinergic drug scale) (20) och bör därmed ha viss påverkan på kognitionen.

Paroxetin med doseringen 20 respektive 40 mg x 1 påverkar inte körförmåga efter första intag, efter en veckas medicinering (360) eller fyra timmar efter intag av 10 mg (363). I Robbes studie gav 20 mg/dag ingen påverkan av körförmågan eller neuropsykologiska tester medan 40 mg/dag gav påverkan i track test, delad uppmärksamhet och Sternbergs test (364).

Sertralin. Kraftig överdosering av sertralin ledde till kollision vid plasmanivå 6 gånger normal högkonsumentnivå (378). Sertralin i doserna 25, 50, 75 och 100 mg jämfört med placebo i engångsdos gav ingen försämring i testvariablerna eller simulerad körning (379) utan en förbättring i kritisk flicker-fusion-test (CFF) sågs (363, 376). Doserna 200 och 400 mg resulterar i sänkta resultat i minnesfunktion, uppmärksamhet och reaktionsförmåga (380).

Moklobemid 200 mg x 2 med åtta dagars behandling hade ingen inverkan på psykometriska tester eller körförmåga (381). Ingen inverkan på testresultaten sågs i en studie av Siepmann med doseringen 150 mg x 2 (382) och med 150 mg x 3 (383) medan 400 mg/dag gav en förlängd reaktionstid för visuellt stimulus i track-test men inte i andra test jämfört med 200 mg/dag, amitriptylin och placebo (384). Vid behandling av deprimerade patienter såg Allain med 450 mg/dag som förväntat en förbättring i vissa kognitiva funktioner (385). I en tysk studie jämfördes doserna 100 mg x 3 och 200 mg x 3 med placebo. Man såg inga signifikanta skillnader i resultaten från de genomförda neuropsykologiska testerna efter en vecka men studien hade inte cross-over-design, utan var dubbelblind randomiserad placebokontrollerad. I de i diagram redovisade resultaten är resultaten dock genomgående bäst för placebo och sämst för 200 mg moklobemid men med stora standardavvikelser (386).

Duloxetin. 60 mg/dag i 24 veckor till deprimerade patienter visade visserligen förbättringar i kognitiva funktioner, men inte till samma nivå som friska kontroller (387).

Mianserin påverkar körförmågan negativt två timmar efter intag (10 mg) jämförbart med 1 % BAC. 10–50 % av de testade kunde inte genomföra körtestet dag ett av behandlingen. Efter en vecka med 10 mg x 3 var påverkan mindre, men > 0,5 % BAC (381, 388). Ramaekers visade också att 30 mg till natten i en vecka gav en viss initial påverkan, men mindre än 0,5 % BAC och att en doshöjning därefter till 60 mg till natten gav initial påverkan, men inte efter två veckor. Viss men inte komplett toleransutveckling sågs fram till dag 16. I en studie av O'Hanlon (389) med 20 mg mianserin x 3 sågs signifikant påverkan vid test även efter 14 dagars medicinering.

Mirtazapin 30 mg/dag påverkade körförmågan signifikant dag två efter insättning, men dag 9 och 16 sågs ingen signifikant påverkan trots höjning till 45 mg/dag (377). Med 30 och sedan 60 mg till natten sågs viss initial påverkan men inte efter två veckor. All påverkan var < 0,5 % BAC. I en senare studie sågs påverkan på bilkörningsförmågan vid 15 mg, men inte vid 7,5 mg, och författarna föreslog att en lägre startdos än normalt kan vara säkrare vid bilkörning (390).

Reboxetin i doserna 0,5, 1 och 4 mg har jämförts mot placebo och amitriptylin med kognitivt tes batteri 1–9 timmar efter intag. Upp till 4 mg ger ingen eller liten negativ effekt på kognitiva funktioner. Alkohol hade ingen synergistisk effekt (391).

Venlafaxin 37,5 mg x 2 i en vecka med höjning till max 75 mg x 2 visade ingen försämrad körförmåga efter två veckors behandling (389).

N06B Psykostimulantia, medel vid ADHD och nootropika

Centralstimulantia har huvudsakligen två forskningsområden: ADHD och som stimulantia vid trötthetssyndrom av olika genes inklusive vid sömndeprivering. Ibland förskrivs centralstimulantia för att minska sederande effekter av annan medicinering, exempelvis neuroleptika och läkemedel som används vid schizofreni. Överskattning av den egna förmågan när centralstimulantia getts har visats i en studie (392), men gick inte att verifiera i en senare studie av samma författare (393).

Sammanfattning

Långsamt frisatt (depåberedning) metylfenidat har en dokumenterat förbättrande effekt på körförmåga vid ADHD, även på kvällen, och behandling kan vara en förutsättning för körkortsinnehav. För ungdomar som kör bil kvälls- och nattetid bör beredning med långsamfrisatt metylfenidat eller kvällsdos starkt övervägas. När centralstimulantia ges till friska försökspersoner, och även uttröttade, ses ofta förbättringar i kognitiva funktioner men ingen studie har visat hur länge eventuella förbättringar sitter i eller om effekterna avtar vid upprepade doseringar. Det kan även finnas en risk för att överskatta den egna förmågan när centralstimulantia ges i hög dos (300 mg) till sömndepriverade.

Rekommendation

Långsamfrisatt metylfenidat är bäst dokumenterat att ha trafiksäkerhetshöjande effekter vid ADHD med förbättringar av testresultat och körförmåga, medan modafinil ibland visar sig bättre än placebo och ibland inte, men aldrig sämre än placebo.

Läs vidare

- A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance (394). (Review 2007.)

- b. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review (395). (Review 2010.)
- c. En färsk översiktsartikel beskriver att psykostimulantia förbättrar körprestationen hos patienter med ADHD (396).
- d. Bedömning av lämplighet för körkortstillstånd vid neuropsykiatriska funktionsnedsättningar.(397) (Review 2014).

Enskilda preparat

Atomoxetin. Efter tre veckors medicinering, jämfört med placebo, visades i en pilotstudie ingen signifikant förbättring av körförmåga i simulator (398) och inte heller med 80 mg/dag i en jämförande studie med amfetaminblandning (399).

Metylfenidat till ADHD-patienter jämfört med kontroller har visat att körförmågan förbättras jämfört med placebo (400, 401, 402, 403). En studie har jämfört långsamt frisatt metylfenidat givet kl 08.00 med metylfenidat tre gånger dagligen (kl. 8, 12 och 16) och funnit jämförbara förbättringar vid körtest kl. 14 och kl. 17 medan beredningen med långsam frisättning av metylfenidat behåller förbättringen kl. 20 och 23 (404). Få kvinnor har ingått i studierna och ingen studie är gjord med friska kontroller. I en färsk studie förbättrade metylfenidat uppmärksamheten vid bilkörning hos patienter med ADHD (405).

Modafinil givet till friska försökspersoner (placebo, 100 och 200 mg) i engångsdos gav en blandad bild av resultatet i kognitiva tester och något samband mellan dos och effekt sågs inte (406). Så visade exempelvis testet sifferrepetition baklänges lika resultat för placebo och 200 mg modafinil, medan 100 mg gav signifikant bättre resultat. I en annan studie sågs liknande resultat med förbättringar i vissa test men inte i andra och utan samband med dosen (407). Med engångsdoseringen 4 mg/kg (ca 300 mg totalt) sågs flera förbättringar i testresultaten (393) medan 100 mg och 200 mg i en annan studie inte visade någon skillnad mot placebo (408). Modafinil visades nyligen förbättra bilkörningsförmågan vid trötthetssyndrom (409).

N07B Medel vid behandling av beroendetillstånd

Sammanfattning

Disulfiram verkar inte ge ytterligare försämring av de kognitiva nedsättningar som ofta kan ses hos personer med alkoholberoende.

Akamprosats 2 g/dag och *naltrexon* 50 mg/dag till friska personer gav svårtolkade resultat om man försöker relatera till baseline-resultaten. Författarna anger dock att det förekommer nedsättningar i olika testresultat, men om det är signifikanta skillnader mot baseline framgår inte. Studien var designad för

att testa eventuell interaktion om preparaten gavs samtidigt (410). I en pilotstudie tenderade *naltrexon*, givet som depåinjektion till personer som tidigare kört onyktra och fått alkohol, att minska antalet försök att starta motorfordonet under alkoholpåverkan (411).

Buprenorfin och *metadon* är redovisade under N02 Analgetika.

Bupropion är ett antidepressivum, men i Sverige registrerat för behandling av nikotinberoende. I dosen 150 mg/dag till deprimerade patienter sågs förbättring av kognitiva funktioner, men det är oklart om det var läkemedlet i sig eller spontan förbättring av depressionen som var orsaken (412). En studie på friska försökspersoner som fick 50 mg x 3 i sju dagar och sedan 100 mg x 3 i ytterligare sju dagar påvisade ingen kognitiv skillnad jämfört med placebo, men kvantitativt EEG visade marginell påverkan (413).

Disulfiram. Tidigare studier har visat att disulfiram givet vid alkoholberoende eventuellt kan påverka kognition (se sammanfattning av Peeke 1979, (414)), och överdosering har redovisats ge bestående kognitiv nedsättning (415). Disulfiram givet till icke-alkoholister (fångar) och schizofrena patienter 0,6–1,5 g/dag med ökande doser under 14 dagar visade att huvudsakligen omedelbart minne var försämrat, men även andra testresultat var nedsatta och schizofrenipatienterna uppvisade mer av psykotiska symtom (416). Vid en mer "normal" dosering med 0,5 g/dag till sju friska unga personer sågs snarast i enstaka fall något förbättrade testresultat men dock inga signifikanta förändringar (414). I en senare studie av Gilman 1996 jämfördes personer med alkoholberoende > 1 månad efter senaste alkoholintag bland vilka 11 fick och 37 inte fick. Ingen skillnad mellan grupperna sågs i neuropsykologiska testresultat (417).

Vareniklin. Har av FDA (USA: Food and Drug Administration) fått starkare varningstext om psykiatriska problem och trafikolyckor (418). I en färsk svensk populationsstudie fanns däremot ingen ökad risk för trafikolyckor eller trafikförseelser hos användare av vareniklin (419).

R05 Medel mot hosta och förkylning

Sammanfattning

Difenhydramin, som tillhör första generationens antihistaminer. Däremot har det centralt verkande hostdämpande medlet noskapin i simulatorförsök inte gett någon sådan påverkan. Man kan inte utesluta att upprepade intag dagligen av etylmorfin kan påverka körlämplighet liksom enstaka överdosering (egen klinisk observation).

Rekommendation

För bilförare rekommenderas i första hand alkoholfria läkemedel med sådana substanser som inte påverkar körförmåga/olycksrisk, exempelvis noskapintabletter.

Enskilda preparat

Difenhydramin redovisas under R06A Antihistaminer.

Etylmorfin. Det finns inga studier i PubMed om kognitiv påverkan eller inverkan på bilkörning/körsimulator. Dock finns en svensk studie som visar att när drygt 2 500 prover på förare som misstänkts för rattfylleri analyserades upptäcktes etylmorfin i 63 fall (2,4 %) och i 27 av dessa fall fanns även andra droger med. Således fanns det 36 fall med endast etylmorfin (inom terapeutisk nivå) som i avsaknad av alkohol eller andra droger skulle kunna vara en indikation på att etylmorfin i normaldosering skulle kunna påverka körningen så att misstanke om drogattfylleri uppstått (420). I en norsk studie av metaboliseringen av etylmorfin fick tio friska försökspersoner inta 0,88 ml/kg kroppsvikt Cosylan (etylmorfinkombination) som en engångsdos. Sju personer drabbades av yrsel och två av sömnhet upp till 60 minuter efter intag (421).

Kodein redovisas under N02 Analgetika.

Noskapin (50 mg 1+1+2 under 5 timmar) påverkar inte körning i avancerad bilsimulator (422).

Alkohol ingår dessutom i:

- Quilla Simplex, Bromhexin: 3,6 % v/v
- Mollipect, Nipaxon: 2,2 mg/ml
- Noskapin: 2,2 mg/ml
- Cocillana-Etyfin: 9,6 %

R06A Antihistaminer för systemiskt bruk

Antihistaminer, främst första generationens, är kända för att ha trötthet som biverkan, vilket även lett till att medlen använts som sömnmedel. Allergisymtom i sig kan ge störd nattsömn och därmed dagtrötthet med tillhörande trafiksäkerhetsrisk (423). Antihistaminbruk allmänt har visat sig öka olycksrisken tre gånger oberoende av eventuell sömnhet (424). Även andra generationens antihistaminer kan ha viss sederande effekt, speciellt om terapeutisk dosering överskrids (425, 426). Viss toleransutveckling kan ses, men eftersom läkemedlen i gruppen ofta tas vid behov har resultaten för singeldoser klinisk relevans.

Olycksinblandning

I 733 fall av misstänkt påverkan i trafik (Ontario 2001–2005) analyserades blodprov varvid man fann fyra fall (av 42) med difenhydramin (varav ett i kombination med alkohol). Övriga 38 var påverkade av andra droger och 691 var endast påverkade av alkohol (427). Bland dödsolyckor i delstaten Washington har andelen med påverkan av difenhydramin ökat från 0,6 % åren 1992/1993 till 2,7 % under 2001/2002 (428).

Sammanfattning

Påverkan på CNS har minskat i takt med att nya substanser har tagits fram. På den svenska marknaden har dessutom flera av de sederande antihistaminerna avregistrerats men ett fåtal substanser av de tidigare generationerna finns kvar. Några av studierna antyder att kvinnor är känsligare för antihistaminer men i flertalet av studierna har man testat endast män, vilket innebär viss kvarstående osäkerhet ur bilkörningssynpunkt vad gäller kvinnor. I studierna fanns det dessutom nästan alltid någon eller några individer där körningen fick avbrytas därför att trafikläraren bedömde föraren alltför påverkad alternativt att föraren själv avbröt på grund av känsla av osäker körning, vilket innebär att det kan finnas stora individuella variationer i hur stor CNS-påverkan blir. Speciellt gäller detta (även för nyare substanser) när man överskrider rekommenderade doseringar.

Rekommendationer

För aktiva bilförare bör i första hand tredje generationens antihistaminer väljas, där fexofenadin är mest väldokumenterat beträffande avsaknad av påverkan relevant för bilkörning, även om rekommenderad dos överskrids. Loratadin, som tillhör andra generationens preparat, är också ett bra val på basis av lång klinisk erfarenhet och avsaknad av sedativ effekt vid rekommenderad dos (425).

Läs vidare

- a. Drugs, driving and traffic safety (339) 371 pp.

Enskilda substanser – 1:a generationens antihistaminer

Difenhydramin 50 mg gav kraftig påverkan på resultaten av ett simulators test (BAC > 1 ‰) (429) och sämre psykometriska testresultat (430). Difenhydramin 50 mg som singeldos gav 1,5 timme efter intag signifikant sämre resultat jämfört med baselinje och placebo (431). En engångsdos om 25 mg gav signifikant inverkan på psykometriska tester efter sex timmar (432). Difenhydramin givet 50 mg 1 x 1 inverkar på körning två respektive fyra timmar efter intag, motsvarande BAC > 0,8 ‰ (433) eller BAC > 0,5 ‰, (434, 435) samt även efter fyra dagars medicinerings (432). Även kognitiva testresultat påverkas negativt av difenhydramin (431). I kontrast till påverkad körning sågs i studien av Richardson och medarbetare (436) att kognitiva

testresultat på dag fyra efter administrering av 50 mg x 2 nådde placeboresultat vilket talar för viss toleransutveckling. Difenhydramin var det vanligaste läkemedlet bland piloter som dog i flygolyckor i USA 2004–2008, vilket fått en amerikansk myndighet att överväga åtgärder (437).

Dimenhydrinat. Manning och medarbetare (438) undersökte hur dimenhydrinat 100 mg x 3 påverkade kognitiva test och sömnhighet i relation till placebo. Den största påverkan såg man tre timmar efter första dosen, efter elva timmar sågs en nivå något bättre än baseline men sämre än placebo. Huvudsakligen kan förbättringarna hänföras till omtestningseffekter, men viss toleransutveckling fanns med i bilden. Effekterna efter tre timmar uppskattas av författarna motsvara en påverkan av alkohol mellan 0,4 och 0,6 ‰ BAC. Största effekten på sömnhighet (mätt med Stanford sömnhighetsskala) sågs vid sju timmar efter första dos. I en studie jämförde Schneider och medarbetare (439) dimenhydrinat 50 mg i engångsdos med två andra substanser i en 3-fas cross-over-studie. Testresultat (reaktionstid) mättes med Wiener Test System före intag, 1,5 och tre timmar efter intag samt EEG-mätning (P300-fördröjning). Någon skillnad i reaktionstider sågs inte, men avsaknad av placeboresultat (träningseffekter) innebär att det i verkligheten troligen föreligger en försämrade reaktionstid. En ökad svarslatens på EEG talar för att så är fallet. Ett något utvidgat testbatteri användes senare av Philipova och medarbetare (440) med samma upplägg av studien, men nu inklusive placebo. Här ser man tydligt inlärningseffekterna och dimenhydrinat saknar dessa, vilket talar för att påverkan motsvarande inlärningseffekterna finns. EEG-mätningen (P300) visar ökad svarslatens. År 2008 rapporterade Kanamaru och medarbetare (441) nedsatt kognitiv funktion för dimenhydrinat 50 mg i jämförelse med placebo och cirka 1,5 timme efter intag.

Hydroxizin 30 mg var mer sederande och gav längre bromsreaktionstider än placebo och fexofenadin (120 mg) i körtest (442). En engångsdos med 25 mg hydroxizin jämfördes med cetirizin och placebo varvid man såg en negativ påverkan av hydroxizin på CNS-funktioner, mätt med kognitiva tester (443). Cetirizin (20 mg) gav ingen sådan påverkan.

Klemastin 2 mg x 2 försämrade körförmågan tre timmar efter intag jämfört med placebo dag ett och fyra efter insättandet och effekten potentiades av alkohol (444). Engångsdos 2 mg försämrade körförmågan fyra timmar efter intag motsvarande 0,8 ‰ BAC (445). På dag fyra efter 1 mg x 2 sågs i något enklare körtest ingen skillnad mot placebo (446) och inte heller i en annan studie med 1 mg x 2 i 3 dagar (447).

Prometazin 30 mg x 1 i fyra dagar med åtta psykometriska mätningar dag 1 och 4 gav ett flertal signifikanta försämringar dag ett samt påverkade Critical Flicker Frequency även dag fyra. Viss toleransutveckling kan således misstänkas (448). Engångsdos 25 mg med mätningar 1,5; 3 och 6 timmar efter intag gav försämrade psykometriska testvärden i flertalet av mätningarna (449) och liknande resultat i ett par andra studier (450, 451, 452).

Alimemazin. Det finns inga studier (PubMed) som berör bilkörning eller kognitiva funktioner.

Meklozin. Det finns inga studier (PubMed) som berör bilkörning eller kognitiva funktioner. I produktinformationen finns dock trafikvarningstext. I en studie inom rymdfarten rangordnades fyra läkemedel mot rörelsesjuka efter kognitiv påverkan: (bäst) meklozin > skopolamin > prometazin > lorazepam (452).

Enskilda substanser – 2:a generationens antihistaminer

Cetirizin som 5, 10 eller 20 mg singeldos gav ingen påverkan vid test i körsimulator (450) medan 10 mg gav påverkan jämförbar med BAC 0,3 ‰ 3 timmar efter administrering vid en timmes körtest på väg (454). I en studie av Volkerts med 10 mg x 1 sågs ingen skillnad mot placebo vid en timmes körning på väg dag 1 eller 4 (446). Patat och medarbetare kunde inte visa någon effekt på körning med 10 mg steady state, men denna körning varade endast 20 minuter (455). Efter 10 respektive 20 mg i engångsdos sågs ingen inverkan på psykometriska tester 1; 2; 24 och 36 timmar efter intag (443) eller efter 10 mg x 1 under fyra dagar (448). Dosen 10 mg x 1 utvärderad 3 timmar efter intag dag 1 och 4 gav signifikant sämre körförmåga för kvinnor men inte för män (456). Dosen 10 mg given 3 timmar före körning visade ingen påverkan jämfört med placebo (457). Enkeldos om 10 och 20 mg påverkade minnessnabbhet och resultat i tracking test negativt (458).

Ebastin 10, 20 och 30 mg givet x 1 i fem dagar med körtest dag ett och fem gav ingen påverkan på körförmågan jämfört med placebo, utöver 30 mg-dosen på dag fem (459, 460). Motsvarande dosering gav inte heller någon påverkan på psykometriska tester (461). Psykometriska tester fem timmar efter intag av 10 mg i engångsdos visade ingen inverkan på testresultaten jämfört med placebo (462). Ingen skillnad sågs vid 20 mg i engångsdos vid en pilotstudie där Wiener Test System användes (463).

Loratadin 10 mg/dag höjd till 20 mg/dag visade ingen inverkan på kognitiva funktioner jämfört med placebo vid test 1–5 dagar (464). Engångsdos om 10 mg gav ingen påverkan på kognitiva test eller vid en timmes körning på väg (454). Engångsdos 5 mg gav ingen försämring i neuropsykologiska test jämfört med baseline eller placebo (431) eller efter fyra dagar (448). Vid 10 mg engångsdos och sex tester under 24 timmar sågs inte heller någon skillnad mot placebo (450).

Enskilda substanser – 3:e generationens antihistaminer

Desloratadin i enkeldos 5 mg med kognitiv testning 1,5 timme efter intaget visade ingen negativ effekt på testresultaten (431). Samma dos gavs inför ett körtest två timmar efter intaget utan att ge någon påverkan av körförmågan eller kognitiva funktioner (431). Uthållighet och kognitiva funktioner påverkades inte av desloratadin utan resultaten var jämförbara med placebo (431).

Fexofenadin givet 60 mg x 2, 120 mg x 1, 120 mg x 2 och 240 mg x 1 gav ingen försämring av körförmågan 3 timmar efter intag dag 1 eller 4 efter insättandet. Tvärtom sågs på dag fyra, vid 240 mg x 1, en signifikant förbättring. Ingen interaktion med alkohol sågs (444). I en simulatorstudie sågs ingen negativ inverkan efter 60 mg x 1 (429). Två timmar efter intag av 180 mg sågs ingen skillnad mot placebo i psykometriska tester (430). I en studie gavs 120 mg i engångsdos och psykometrisk testning gjordes en, tre och sex timmar efter intaget varvid ingen skillnad mot placebo sågs (432). Inte heller sågs någon skillnad mot placebo vid 80, 120 och 180 mg i engångsdos i test av CFF eller CRT (450). Vid doserna 60 och 120 mg sågs inte heller någon skillnad jämfört med placebo (451).

Åldrande, läkemedel och olycksrisk

I en populationsstudie ökade förskrivna bensodiazepiner och antidepressiva signifikant risken att förare 60 år eller äldre skulle vara med i en motorfordonsolycka med behov av sjukhusvård, medan det endast fanns ett marginellt signifikant samband med opioidanalgetika (466). Att äldre förare är känsliga för bensodiazepiner har bekräftats i svenska studier (467).

Övriga läkemedel

Läkemedel (inklusive växtbaserade läkemedel) som innehåller etanol (etylalkohol), till exempel vissa multivitaminpreparat och hostmedicin, är givetvis olämpliga att ta i samband med bilkörning av två skäl. Dels för att alkoholen i sig inverkar på körförmågan, dels för att alkoholen kan potentiella effekterna av andra läkemedel, speciellt bensodiazepiner men även många andra grupper av läkemedel. Echinagard orala droppar, som är ett naturläkemedel mot förkylning, innehåller exempelvis 22 % (v/v) etanol, medan av vitaminpreparaten innehåller Malvitona 15,7 %, Vitatonin och Beviplex forte 10 % (w/v) etanol.

Växtbaserade läkemedel som är sömngivande, lugnande etc har en potentiell förmåga att kunna påverka kognition och trafik säkerhet men studier saknas. Från ett begränsat antal studier kan skönjas att valeriana har begränsade kognitiva bieffekter, men också begränsad terapeutisk effekt (468). Många cancerpatienter får subjektiva kognitiva besvär efter cytostatikabehandling, de flesta övergående men i vissa fall bestående; mekanismerna är ofullständigt kända, och eventuella effekter på bilkörningsförmågan är okända (469).

Förkortningar

ATC - ATC-systemet är fastställt av WHO och betyder ”systemet för anatomisk, terapeutisk och kemisk klassificering av läkemedel”. ATC-systemet är ett farmakologiskt ”alfabet” som berättar om vilken farmakologisk effekt ett läkemedel utövar.

BAC – Blodalkoholkoncentration

BVFS – Banverkets författningssamling. Förvaltas sedan 2010 av Trafikverket

BGAT – Blood Glucose Awareness Training

BVFS – Banverkets författningssamling

DRUID – Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines. EU-projekt

ERP – Event Related Potentials – EEG-reaktion på visuella eller audiella stimuli

FDA – Food and Drug Administration – USA:s motsvarighet till bland annat Läkemedels- och Livsmedelsverket

GLP1 – Glukagonliknande peptid 1

HbA1c – Ett protein som speglar blodsockerläget under en längre period

ICADS – The International Council on Alcohol & Drug Safety

Im – Intramuskulär injektion

Iv – Intravenös injektion

LEAD – Liraglutide Effect and Action in Diabetes

NSAID – Non Steroid Anti Inflammatory Drug

LSFS – Luftfartsstyrelsens författningssamling

LVFS – Läkemedelsverkets författningssamling

P300 – se ERP, reaktion vid audiellt stimulus

PD – Parkinson Disease – Parkinsons sjukdom

PubMed - En kostnadsfri databas med artiklar om medicin och relaterade ämnen

SFS – Svensk författningssamling

SSRI - Selektiva serotoninåteruptagshämmare (eng. Selective serotonin reuptake inhibitor)

SU – Sulfonylurea, en grupp perorala antidiabetika

TBL - Trafikbrottslagen

TSFS – Transportstyrelsens författningssamling

Referenser

- Roiser JP, Nathan PJ, Mander AP, Aducci G, Zavitz KH, Blackwell AD. Assessment of cognitive safety in clinical drug development. *Drug Discov Today*. 2016;21:445-53.
- Körkortslag. SFS1998:488
- Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort m.m. TSFS 2010:125 med tillhörande rättelseblad och ändringar TSFS 2013:2.
- Luftfartsförordningen. SFS2010:770
- Föreskrifter om hälsoundersökning och hälsotillstånd. BVFS 2000:4. Banverkets författningssamling förvaltas sedan 2010 av Trafikverket.
- Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. LVFS 2009:13
- Lag om straff vid vissa trafikbrott. SFS 1951:649 ändrad 1999:217.
- Beermann B, Liliemark J, and Johansson K. Utökad information på bipacksedeln och rådgivning ersätter varningstriangeln. *Läkartidningen*. 2005; 102(24-25): 1918, 21.
- ICADTS. 100506_ICADTS-list.xls. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: <http://www.icadts.org/reports/medicinaldrugs2.pdf>.
- ICADTS. Categorization System for Medicinal Drugs Affecting Driving Performance. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: <http://www.icadts.org/reports/medicinaldrugs1.pdf>.
- Pil K, Raes E, Van den Neste T, Goessaert A-S, Veramme J, and Verstraete A. Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID): Review of existing classification efforts. 2008 Feb. 7 [cited 2015 Oct. 15]; TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID. Deliverable 4.1.1 Rev. 1.0:¹²⁷. Available from: http://www.druid-project.eu/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_4_1_1.pdf?_blob=publicationFile&v=1
- Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, and Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy*. 1998; 18(6 Pt 2): 138S-45S.
- Santaella RM and Fraunfelder FW. Ocular Adverse Effects Associated with Systemic Medications: Recognition and Management. *Drugs*. 2007; 67(1): 75-93.
- Verrotti A, Manco R, Matricardi S, Franzoni E, and Chiarelli F. Antiepileptic Drugs and Visual Function. *Pediatric Neurology*. 2007; 36(6): 353-60.
- Richa S and Yazbek J-C. Ocular Adverse Effects of Common Psychotropic Agents: A Review. *CNS Drugs*. 2010; 24(6): 501-26 10.2165/11533180-000000000-00000.
- Gamulescu M-A, Schalke B, Schuierer G, and Gabel V-P. Optic Neuritis with Visual Field Defect -Possible Ibuprofen-Related Toxicity. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(3): 571-73.
- Labenz J and Stolte M. [Vision and hearing disorders with omeprazole: the facts]. *Leber Magen Darm*. 1995; 25(1): 6-8, 11.
- Valiyil R and Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12(3): 213-20.
- Low LF, Anstey KJ, and Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009; 24(6): 578-84.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, and Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46(12): 1481-6.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, and Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332(7539): 455-9.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, and Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006; 119(1): 71 e1-8.

23. Thapar P, Zacny JP, Thompson W, and Apfelbaum JL. Using alcohol as a standard to assess the degree of impairment induced by sedative and analgesic drugs used in ambulatory surgery. *Anesthesiology*. 1995; 82(1): 53-9.
24. Monteiro SP, van Dijk L, Verstraete AG, Álvarez FJ, Heissing M, de Gier JJ. Predictors for patient knowledge and reported behaviour regarding driving under the influence of medicines: a multi-country survey. *BMC Public Health* 2012, 12:59.
25. Törnros J and Laurell H. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. *Pharmacol Toxicol*. 1990; 67(1): 77-80.
26. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000; 11337-45.
27. O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MM, van Veggel LM, and Swijgman HF. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies. *Neuropsychobiology*. 1995; 31(2): 81-8.
28. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2): 754-60.
29. Parrott AC. Transdermal scopolamine: a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning. *Aviat Space Environ Med*. 1989; 60(1): 1-9.
30. Spinks A, Wasiak J, Bernath V, and Villanueva E (2007) Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.CD002851.pub3.
31. Chandra P, Hafizi S, Massey-Chase RM, Goodwin GM, Cowen PJ, and Harmer CJ. NK1 receptor antagonism and emotional processing in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(4): 481-7.
32. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, and Bernath V. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD002851.
33. Nachum Z, Shupak A, and Gordon CR. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness : clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(6): 543-66.
34. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 71-7.
35. Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, and Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002; (129): 20-6.
36. Holmes CS, Hayford JT, Gonzalez JL, and Weydert JA. A survey of cognitive functioning at difference glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*. 1983; 6(2): 180-5.
37. Warren RE and Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(5): 493-503.
38. Gschwend S, Ryan C, Atchison J, Arslanian S, and Becker D. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1995; 126(2): 178-84.
39. Draelos MT, Jacobson AM, Weinger K, Widom B, Ryan CM, Finkelstein DM, et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med*. 1995; 98(2): 135-44.
40. Sommerfield AJ, Deary IJ, and Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2335-40.
41. Cox DJ, Gonder-Frederick L, and Clarke W. Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes*. 1993; 42(2): 239-43.
42. Cox D, Clarke W, Gonder-Frederick L, and Kovatchev B. Driving mishaps and hypoglycaemia: risk and prevention. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001; (123): 38-42.
43. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, and Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*. 2000; 23(2): 163-70.
44. Stork AD, van Haeften TW, and Veneman TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care*. 2007; 30(11): 2822-6.
45. Veneman TF. Diabetes mellitus and traffic incidents. *Neth J Med*. 1996; 48(1): 24-8.
46. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, and Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 637-42.
47. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, Amiel SA, Pickup JC. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Significantly Reduces Severe Hypoglycemia in Hypoglycemia-Unaware

- Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36:4160–4162, 2013
48. Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, and Amiel SA. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*. 2000; 23(7): 893-7.
 49. Zammit NN, Warren RE, Deary IJ, and Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008; 57(3): 732-6.
 50. Webb RT, Lichtenstein P, Dahlin M, Kapur N, Ludvigsson JF, Runeson B. Unnatural Deaths in a National Cohort of People Diagnosed With Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2276–2283 | DOI: 10.2337/dc14-0005.
 51. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K, et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2009; 32(12): 2177-80.
 52. Redelmeier DA, Kenshole AB, and Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med*. 2009; 6(12): e1000192.
 53. Hemmelgarn B, Levesque LE, and Suissa S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Can J Clin Pharmacol*. 2006; 13(1): e112-20.
 54. Belsey J and Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 Suppl 11-7.
 55. Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, and Shakir SA. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. *Drug Saf*. 2009; 32(5): 409-18.
 56. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147(6):386-399
 57. Raskin P and Mora PF. Glycaemic control with liraglutide: the phase 3 trial programme. *Int J Clin Pract Suppl*. 2010; 64(167): 21-7.
 58. Peterson GE and Pollom RD. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety and efficacy. *Int J Clin Pract Suppl*. 2010; 64(167): 35-43.
 59. Cox D, Singh H, Lorber D, van Haeften TW, and Veneman TF. Diabetes and Driving Safety: Science, Ethics, Legality and Practice. *Am J Med Sci*. 2013; 345(4):263-5.
 60. Holstein A and Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111(7): 405-14.
 61. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd Jonathan J, and Thomas S (2007) Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.
 62. Montanya E and Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2009; 31(11): 2472-88.
 63. Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type-2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(10): 1402-14.
 64. Blonde L and Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11 Suppl 326-34.
 65. Pinkney J, Fox T, and Ranganath L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6401-11.
 66. Cohen V, Teperikidis E, Jellinek SP, and Rose J. Acute exenatide (Byetta) poisoning was not associated with significant hypoglycemia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008; 46(4): 346-7.
 67. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, and Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 2628-35.
 68. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1083-91.
 69. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, and Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1092-100.
 70. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarniere D, et al. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab*. 2010.
 71. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376(9739): 431-9.

72. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374(9683): 39-47.
73. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agero H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(2): 424-9.
74. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, and Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1335-42.
75. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(6): 1608-10.
76. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(7): 604-12.
77. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 84-90.
78. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009; 26(3): 268-78.
79. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(10): 2046-55.
80. Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, Zdravkovic M, and Matthews D. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin. *Prim Care Diabetes*. 2010; 4(2): 113-7.
81. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1224-30.
82. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med*. 2008; 25(4): 435-41.
83. Spengler M, Schmitz H, and Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus : a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig*. 2005; 25(10): 651-9.
84. Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A, Ferrari I, Mereu R, Palumbo I, et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(3): 607-15.
85. Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB, and Mafauzy M. Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 49(2-3): 93-9.
86. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, and Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8(2): 156-63.
87. Chan TY. Anti-diabetic drugs as a cause of hypoglycaemia among acute medical admissions in Hong Kong and Singapore--relationship to the prescribing patterns in diabetic patients. *Singapore Med J*. 1998; 39(4): 186-8.
88. Holstein A, Plaschke A, and Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17(6): 467-73.
89. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(5): 562-76.
90. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, and Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(2): 194-205.
91. Pham DQ, Nogid A, and Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes

- mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(6): 521-31.
92. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, and Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care.* 2007; 30(4): 790-4.
 93. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(3): 252-61.
 94. DeFronzo RA and Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333(9): 541-9.
 95. Schweizer A, Dejager S, and Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(8): 804-12.
 96. Dunn CJ and Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995; 49(5): 721-49.
 97. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, and Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care.* 2000; 23(2): 202-7.
 98. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, and Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(11): 1660-5.
 99. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, and Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4(3): 177-86.
 100. Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, and Cressier F. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabet Med.* 2006; 23(7): 757-62.
 101. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, and Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4171-6.
 102. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 58(1): 45-53.
 103. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, and Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(1): 11-5.
 104. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21(11): 1897-903.
 105. Van Gaal LF, Van Acker KL, and De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naive type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 53(3): 141-8.
 106. Jovanovic L, Dailey G, 3rd, Huang WC, Strange P, and Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(1): 49-57.
 107. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002; 18(2): 127-34.
 108. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, and Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 283(13): 1695-702.
 109. Charbonnel B, Scherthner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1093-104.
 110. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, and Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(10): 1388-95.
 111. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, and Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(1): 82-90.
 112. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs.* 2007; 67(4): 587-97.
 113. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010; 107.
 114. Kay GG and Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(11): 1792-800.
 115. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic Drugs: Review of the Cognitive Impact When Used to Treat Overactive Bladder in Elderly Patients. *Curr Urol Rep.* 2011; 12:351-357.

116. Kay G, Crook T, Rebeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 2006; 50(2): 317-26.
117. Kay GG and Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int.* 2005; 96(7): 1055-62.
118. Lipton RB, Kolodner K, and Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol.* 2005; 173(2): 493-8.
119. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, and D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(1): 8-13.
120. Womack KB and Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol.* 2003; 60(5): 771-3.
121. Salvatore S, Serati M, Cardozo L, Uccella S, and Bolis P. Cognitive dysfunction with tolterodine use. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(2): e8.
122. Auriel E, Regev K, Korczyn A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:577-584.
123. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll RA, and Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 27(4): 453-9.
124. Allen GJ, Hartl TL, Duffany S, Smith SF, VanHeest JL, Anderson JM, et al. Cognitive and motor function after administration of hydrocodone bitartrate plus ibuprofen, ibuprofen alone, or placebo in healthy subjects with exercise-induced muscle damage: a randomized, repeated-dose, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166(3): 228-33.
125. Goodwin JS and Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1982; 25(8): 1013-5.
126. Laurell H and Törnros JE. Inverkan av Naproxen och Indometacin på prestation i simulerad bilkörning och på reaktionstid. 1989, Linköping: VTI, Statens Väg- och Transportforskningsinstitut Short VTI Notat TF 57-05
127. Saarialho-Kere U, Julkunen H, Mattila MJ, and Seppala T. Psychomotor performance of patients with rheumatoid arthritis: cross-over comparison of dextropropoxyphene, dextropropoxyphene plus amitriptyline, indomethacin, and placebo. *Pharmacol Toxicol.* 1988; 63(4): 286-92.
128. Bruce-Jones PN, Crome P, and Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 38(1): 45-51.
129. Wysenbeek AJ, Klein Z, Nakar S, and Mane R. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen. A prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1988; 6(4): 399-400.
130. Spikman JM, Timmerman ME, Zomeren van AH, and Deelman BG. Recovery versus retest effects in attention after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999; 21(5): 585-605.
131. Lemay S, Bédard M-A, Rouleau I, and Tremblay P-L. Practice Effect and Test-Retest Reliability of Attentional and Executive Tests in Middle-Aged to Elderly Subjects. *Clin Neuropsychol.* 2004; 18(2): 284 - 302.
132. Chung F and Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg.* 2008; 106(3): 817-20, table of contents.
133. Correa R, Menezes RB, Wong J, Yogendran S, Jenkins K, and Chung F. Compliance with postoperative instructions: a telephone survey of 750 day surgery patients. *Anaesthesia.* 2001; 56(5): 481-4.
134. Ogg TW. An assessment of postoperative outpatient cases. *Br Med J.* 1972; 4(5840): 573-6.
135. Wu CL, Hsu W, Richman JM, and Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29(3): 257-68.
136. Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, and Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology.* 2005; 103(5): 951-6.
137. Sinclair DR, Chung F, and Smiley A. General anesthesia does not impair simulator driving skills in volunteers in the immediate recovery period - a pilot study. *Can J Anaesth.* 2003; 50(3): 238-45.
138. Awad IT and Chung F. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. *Can J Anaesth.* 2006; 53(9): 858-72.
139. Rawal N. Postdischarge complications and rehabilitation after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21(6): 736-42.
140. Ip HY and Chung F. Escort accompanying discharge after ambulatory surgery: a necessity or a luxury? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(6): 748-54.
141. Pollard A, Marr R, Driving advice after isoflurane anaesthesia, *Anaesthesia* 2014, 69, 1062–1064.
142. Fulton J, Popovetsky G, Jacoby JL, Heller MB, and Reed J. The effect of IM droperidol on driving performance. *J Med Toxicol.* 2006; 2(3): 93-6.
143. Korttila K and Linnoila M. Skills related to driving after intravenous diazepam, flunitrazepam or droperidol. *Br J Anaesth.* 1974; 46(12): 961-9.
144. Brown AS. Neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969; 7(1): 159-75.
145. Morrison JD. Drugs used in neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969; 7(1): 141-57.
146. Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, and Gurtner T.

- The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1966; 38(8): 580-90.
147. Cheng JYK, Chan DTW, and Mok VKK. An epidemiological study on alcohol/drugs related fatal traffic crash cases of deceased drivers in Hong Kong between 1996 and 2000. *Forensic Science International.* 2005; 153(2-3): 196-201.
 148. Zhuo X, Cang Y, Yan H, Bu J, and Shen B. The prevalence of drugs in motor vehicle accidents and traffic violations in Shanghai and neighboring cities. *Accident Analysis & Prevention.* 2010; 42(6): 2179-84.
 149. Wong OF, Tsui KL, Lam TS, Sze NN, Wong SC, Lau FL, et al. Prevalence of drugged drivers among non-fatal driver casualties presenting to a trauma centre in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2010; 16(4): 246-51.
 150. Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, and Lakes RS. Evaluation of instrumented force platform as a test to measure residual effects of anesthetics. *Anesthesiology.* 1981; 55(6): 625-30.
 151. Martin JP, Sexton BF, Saunders BP, and Atkin WS. Inhaled patient-administered nitrous oxide/oxygen mixture does not impair driving ability when used as analgesia during screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51(6): 701-3.
 152. Grant SA, Murdoch J, Millar K, and Kenny GN. Blood propofol concentration and psychomotor effects on driving skills. *Br J Anaesth.* 2000; 85(3): 396-400.
 153. Riphaut A, Gstettenbauer T, Frenz MB, and Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy.* 2006; 38(7): 677-83.
 154. Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Ohmori S, Ichise Y, and Tanaka N. Safety and driving ability following low-dose propofol sedation. *Digestion.* 2008; 78(4): 190-4.
 155. Seidl S, Hausmann R, Neisser J, Janisch HD, and Betz P. Severity and duration of mental deficiency symptoms after intravenous administration of propofol. *Int J Legal Med.* 2007; 121(4): 281-5.
 156. Korttila K, Linnoila M, Ertama P, and Hakkinen S. Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid, or alphadione. *Anesthesiology.* 1975; 43(3): 291-9.
 157. Grisart JM and Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 1999; 3(4): 325-33.
 158. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain.* 2004; 108(1-2): 129-36.
 159. Sjogren P, Christrup LL, Petersen MA, and Hojsted J. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain.* 2005; 9(4): 453-62.
 160. Hart RP, Martelli MF, and Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev.* 2000; 10(3): 131-49.
 161. Kaye AM, Kaye AD, Lofton EC. Basic concepts in opioid prescribing and current concepts of opioid-mediated effects on driving. *Ochsner J.* 2013 13(4):525-532.
 162. Engeland A, Skurtveit S, and Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007; 17(8): 597-602.
 163. Hegmann KT. *J Occupat Environment Med.* 2014; 56(7).
 164. Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exper Clin Psychopharmacol.* 1995; 3(4): 432-66.
 165. Chapman SL, Byas-Smith MG, and Reed BA. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2002; 18(4 Suppl): S83-90.
 166. Grodstein F, Skarupski KA, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, and Evans DA. Anti-inflammatory agents and cognitive decline in a bi-racial population. *Neuroepidemiology.* 2008; 30(1): 45-50.
 167. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, and Grodstein F. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ.* 2007; 334(7601): 987.
 168. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, and Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25(1): 38-47.
 169. Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, Petzke F, Radbruch L, and Sabatowski R. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesth Analg.* 2007; 105(5): 1442-8, table of contents.
 170. Schneider U, Bevilacqua C, Jacobs R, Karst M, Dietrich DE, Becker H, et al. Effects of fentanyl and low doses of alcohol on neuropsychological performance in healthy subjects. *Neuropsychobiology.* 1999; 39(1): 38-43.
 171. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, and Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26(4): 913-21.
 172. Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med.* 2004; 5(1): 42-9.
 173. Bachs LC, Engeland A, Morland JG, and Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers

- with prescriptions for codeine or tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(6): 596-9.
174. Bradley CM and Nicholson AN. Effects of a mu-opioid receptor agonist (codeine phosphate) on visuo-motor coordination and dynamic visual acuity in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22(5): 507-12.
 175. Nilsen HK, Landro NI, Jenssen GD, and Dale O. Effects of chronic non-malignant pain and a short-acting opioid on performance in a driving simulator. *Eur J Pain.* 2006; 2006(10): S179.
 176. Nilsen HK, Landro NI, Kaasa S, Jenssen GD, Fayers P, and Borchgrevink PC. Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. *Eur J Pain.* 2011 Apr; 15(4):409-15
 177. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, and Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 15(3): 185-94.
 178. Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Degieux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain.* 2003; 104(1-2): 389-400.
 179. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, and Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet.* 1995; 346(8976): 667-70.
 180. Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, Gerbershagen H, Petzke F, Ostgathe C, et al. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50(6): 664-72.
 181. Ng KF, Yuen TS, and Ng VM. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth.* 2006; 18(3): 205-10.
 182. Clarkson JE, Lacy JM, Fligner CL, Thiersch N, Howard J, Harruff RC, et al. Tramadol (Ultram) concentrations in death investigation and impaired driving cases and their significance. *J Forensic Sci.* 2004; 49(5): 1101-5.
 183. Goeringer KE, Logan BK, and Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol.* 1997; 21(7): 529-37.
 184. Sjoberg G, Tellerup M, and Persson H. [Symptoms and risks in tramadol overdose. Favourable change-over from dextropropoxyphene to tramadol according to analysis of 261 cases]. *Lakartidningen.* 2010; 107(22): 1471-3.
 185. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy.* 2000; 20(12): 1423-31.
 186. Lerman Y, Matar M, Lavie B, and Danon YL. Effect of valvular heart diseases, migraine headaches, and perianal diseases on the risk of involvement in motor vehicle crashes. *J Trauma.* 1995; 39(6): 1058-62.
 187. Hooker WD and Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol.* 1986; 43(7): 709-12.
 188. Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, and Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(10): 1208-11.
 189. Zeitlin C and Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol.* 1984; 23 (Pt 1)27-35.
 190. Chronicle E and Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia.* 1994; 14(6): 415-8.
 191. Chronicle EP, Wilkins AJ, and Coleston DM. Thresholds for detection of a target against a background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia.* 1995; 15(2): 117-22.
 192. Wray SH, Mijovic-Prelec D, and Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain.* 1995; 118 (Pt 1)25-35.
 193. Burkner E, Hannay HJ, and Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous female college students. *Neuropsychology.* 1989; 361-73.
 194. Leijdekkers ML, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, and Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache.* 1990; 30(6): 352-8.
 195. Gallagher RM and Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache.* 2003; 43(1): 36-43.
 196. Dodick DW and Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia.* 2004; 24(6): 417-24.
 197. Keam SJ, Goa KL, and Figgitt DP. Almotriptan: a review of its use in migraine. *Drugs.* 2002; 62(2): 387-414.
 198. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2000; 20(6): 588-96.
 199. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, and Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002; 47(2): 99-107.
 200. Evers S, Ruschenschmidt J, Frese A, Rahmann A, and Husstedt IW. Impact of antimigraine compounds on

- cognitive processing: a placebo-controlled crossover study. *Headache*. 2003; 43(10): 1102-8.
201. Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, van Buchem MA, Ferrari MD, and Middelkoop HA. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalalgia*. 2000; 20(5): 462-9.
 202. van der Post J, Schram MT, Schoemaker RC, Pieters MS, Fuseau E, Pereira A, et al. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan in healthy female volunteers. *Cephalalgia*. 2002; 22(4): 271-81.
 203. Silberstein SD, Diener HC, McCarroll KA, and Lines CR. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan. *Cephalalgia*. 2004; 24(1): 78; author reply 78-9.
 204. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. 2002; 22(1): 27-39.
 205. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia*. 1987; 28 Suppl 3S37-45.
 206. Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, and McCorry D. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med*. 2010; 9(45): 138-44.
 207. Czubak A, Nowakowska E, Burda K, Kus K, and Metelska J. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60(1): 1-11.
 208. Park SP and Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008; 4(3): 99-106.
 209. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3(1): 1-8.
 210. Mandelbaum DE and Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39(11): 731-5.
 211. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995; 45(8): 1494-9.
 212. Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, and Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81(6): 504-6.
 213. Cumbo E and Ligorì LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(4): 461-6.
 214. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, Bahreynian SA, and Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2006; 8(1): 145-8.
 215. Huber B, Bocchicchio M, Hauser I, Horstmann V, Jokeit G, May T, et al. Ambiguous results of an attempt to withdraw barbiturates in epilepsy patients with intellectual disability. *Seizure*. 2009; 18(2): 109-18.
 216. Chen YJ, Kang WM, and So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia*. 1996; 37(1): 81-6.
 217. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, and King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology*. 1990; 40(3 Pt 1): 391-4.
 218. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, and Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992; 33 Suppl 6S41-4.
 219. Sunmonu TA, Komolafe MA, Ogunrin AO, Oladimeji BY, and Ogunniyi A. Intellectual impairment in patients with epilepsy in Ile-Ife, Nigeria. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118(6): 395-401.
 220. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, and Riekkinen PJ. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res*. 1992; 11(3): 199-203.
 221. Peterson BL. Prevalence of gabapentin in impaired driving cases in Washington State in 2003-2007. *J Anal Toxicol*. 2009; 33(8): 545-9.
 222. Dodrill CB, Arnett JL, Hayes AG, Garofalo EA, Greeley CA, Greiner MJ, et al. Cognitive abilities and adjustment with gabapentin: results of a multisite study. *Epilepsy Res*. 1999; 35(2): 109-21.
 223. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999; 52(2): 321-7.
 224. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia*. 1999; 40(9): 1279-85.
 225. Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia*. 2001; 42(6): 764-71.
 226. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, and Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002; 43(5): 482-90.
 227. Leach JP, Girvan J, Paul A, and Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62(4): 372-6.
 228. Mortimore C, Trimble M, and Emmers E. Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure*. 1998; 7(5): 359-64.
 229. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006; 67(4): 679-82.
 230. Forsythe I, Butler R, Berg I, and McGuire R. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned

- to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol.* 1991; 33(6): 524-34.
231. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37(1): 27-32.
232. Ramaekers G, Lamers J, Verhey F, Muntjewerff D, Mobbs E, Sanders N, et al. A comparative study of the effects of carbamazepine and the NMDA receptor antagonist remacemide on road tracking and car-following performance in actual traffic. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 159(2): 203-10.
233. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, and Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia.* 1987; 28 Suppl 3S50-8.
234. dos Santos FM, Goncalves JC, Caminha R, da Silveira GE, Neves CS, Gram KR, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit.* 2009; 31(5): 566-74.
235. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, and Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1985; 20(6): 619-29.
236. Mills KC, Draskowski JF, Hammer AE, Caldwell PT, Kustra RP, and Blum DE. Relative influences of adjunctive topiramate and adjunctive lamotrigine on scanning and the effective field of view. *Epilepsy Res.* 2008; 78(2-3): 140-6.
237. Aldenkamp AP, Mulder OG, and Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first-line add-on in patients with localization-related (partial) epilepsy. *J Epilepsy.* 1997; 10:117-21.
238. Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology.* 2006; 67(3): 400-6.
239. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology.* 2005; 64(12): 2108-14.
240. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, and Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure.* 2000; 9(6): 375-9.
241. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2002; 43(1): 19-26.
242. Smith ME, Gevins A, McEvoy LK, Meador KJ, Ray PG, and Gilliam F. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia.* 2006; 47(4): 695-703.
243. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, Harkin N, Land G, Weatherley BC, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia.* 1993; 34(1): 166-73.
244. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology.* 2001; 56(9): 1177-82.
245. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, and Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia.* 1993; 34(2): 312-22.
246. Ciesielski AS, Samson S, and Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav.* 2006; 9(3): 424-31.
247. Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, and Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2008; 12(2): 305-10.
248. Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, Turner K, Fontana SP, and Canger R. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 68(3): 181-8.
249. Helmstaedter C and Witt JA. The effects of levetiracetam on cognition: a non-interventional surveillance study. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(4): 642-9.
250. Lopez-Gongora M, Martinez-Domeno A, Garcia C, and Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008; 10(4): 297-305.
251. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, and Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(3): 535-41.
252. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology.* 2003; 61(9): 1218-21.
253. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Jr., and Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10(1): 105-10.
254. Hurtado B, Koepp MJ, Sander JW, and Thompson PJ.

- The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav.* 2006; 8(3): 588-92.
255. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, Lengler U, and Elger CE. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(5): 537-47.
 256. Sabers A, Moller A, Dam M, Smed A, Arlien-Soborg P, Buchman J, et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1995; 92(1): 19-27.
 257. Hindmarch I, Trick L, and Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005; 183(2): 133-43.
 258. Salinsky M, Storzbach D, and Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010; 74(9): 755-61.
 259. Aldenkamp AP and Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia.* 2006; 47(7): 1153-9.
 260. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, and Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology.* 2005; 64(5): 792-8.
 261. Kockelmann E, Elger CE, and Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(5): 716-21.
 262. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, and Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003; 60(9): 1483-8.
 263. Aldenkamp AP, De Krom M, and Reijts R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 2003; 44 Suppl 421-9.
 264. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, and Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology.* 2011; 76(2): 131-7.
 265. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Morland J, and Engeland A. An increased risk of road traffic accidents after prescriptions of lithium or valproate? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(6): 492-6.
 266. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, and Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia.* 2006; 47(12): 2038-45.
 267. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, and Sussman NM. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36(2): 164-73.
 268. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, and Sussman NM. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology.* 1993; 43(12): 2501-7.
 269. McGuire AM, Duncan JS, and Trimble MR. Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1992; 33(1): 128-34.
 270. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, and Riekkinen PJ, Sr. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol.* 1995; 52(10): 989-96.
 271. Frisen L. Vigabatrin-associated loss of vision: rarebit perimetry illuminates the dose-damage relationship. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82(1): 54-8.
 272. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, and Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav.* 2008; 12(1): 102-8.
 273. Classen S. Consensus statements on driving in people with Parkinson's disease. *Occup Ther Health Care.* 2014 28(2):140-147.
 274. Homann CN, Suppan K, Homann B, Crevenna R, Ivanic G, and Ruzicka E. Driving in Parkinson's disease - a health hazard? *J Neurol.* 2003; 250(12): 1439-46.
 275. Kumar S, Bhatia M, and Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med.* 2003; 4(4): 339-42.
 276. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, and Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA.* 2002; 287(4): 455-63.
 277. Olanow CW, Schapira AH, and Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000; 15(2): 212-5.
 278. Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, and Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12(2): 397-406.
 279. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, and Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982; 5(2): 183-94.
 280. Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, and Kruger HP. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at

- the wheel. *Mov Disord.* 2005; 20(7): 832-42.
281. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-42.
 282. Zesiewicz TA, Cimino CR, Malek AR, Gardner N, Leaverton PL, Dunne PB, et al. Driving safety in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 59(11): 1787-8.
 283. Heikkilä VM, Turkka J, Korpelainen J, Kallanranta T, and Summala H. Decreased driving ability in people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(3): 325-30.
 284. Klimkeit EI, Bradshaw JL, Charlton J, Stolwyk R, and Georgiou-Karistianis N. Driving ability in Parkinson's disease: current status of research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(3): 223-31.
 285. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, and Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992; 115 (Pt 6):1701-25.
 286. Serby M, Angrist B, and Lieberman A. Psychiatric effects of bromocriptine and lergotriple in Parkinsonian patients. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1980; 23:287-92.
 287. Piccirilli M, Piccinin GL, D'Alessandro P, Finali G, Piccolini C, Scarcella MG, et al. Cognitive performances in parkinsonians before and after bromocriptine therapy. *Acta Neurol (Napoli).* 1986; 8(3): 167-72.
 288. Parashos SA, Wielinski CL, and Kern JA. Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27(3): 119-23.
 289. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, and Bonfa F. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14(3): 257-8.
 290. Pal S, Bhattacharya KF, Agapito C, and Chaudhuri KR. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm.* 2001; 108(1): 71-7.
 291. Hamidovic A, Kang UJ, and de Wit H. Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(1): 45-51.
 292. Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci.* 2006; 248(1-2): 78-83.
 293. Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 2007; 69(13): 1314-21.
 294. Portin R and Rinne UK. The effect of deprenyl (selegiline) on cognition and emotion in parkinsonian patients undergoing long-term levodopa treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983; 95:135-44.
 295. Kieburtz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, et al. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology.* 1994; 44(9): 1756-9.
 296. Dalrymple-Alford JC, Jamieson CF, and Donaldson IM. Effects of selegiline (deprenyl) on cognition in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995; 18(4): 348-59.
 297. Lees AJ. Selegiline hydrochloride and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991; 136:91-4.
 298. Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V, and Meo G. Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1997; 104(8-9): 887-94.
 299. Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callicott JH, Rasetti R, et al. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32(5): 1011-20.
 300. Brusa L, Pavino V, Massimetti MC, Bove R, Iani C, Stanzione P, The effect of dopamine agonists on cognitive functions in non-demented early-mild Parkinson's disease patients. *Functional Neurology* 2013; 28(1): 13-17 13.
 301. Buhmann C, Maintz L, Hierling J, Vettorazzi E, Moll CK, Engel AK, Gerloff C, Hamel W, Zangemeister WH. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on driving in Parkinson disease. *Neurology.* 2014 Jan 7;82(1):32-40.
 302. Rapoport MJ and Banina MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007; 21(6): 503-19.
 303. De Las Cuevas C, Ramallo Y, Sanz EJ. Psychomotor performance and fitness to drive: the influence of psychiatric disease and its pharmacological treatment. *Psychiatry Res.* 2010 176(2-3):236-241.
 304. Steinert T, Veit F, Schmid P, Jacob Snellgrove B, Borbé R. Participating in mobility: People with schizophrenia driving motorized vehicles. *Psychiatry Res.* 2015 228(3):719-723.
 305. Brunnauer A and Laux G. [Road safety under psychiatric drug targeting]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008; 76(6): 366-77.
 306. Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, and Lieberman JA. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of

- cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007; 33(5): 1120-30.
307. Remington G and Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci.* 1999; 24(5): 431-41.
 308. Wylie KR, Thompson DJ, and Wildgust HJ. Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56(8): 910-3.
 309. Gerhard U and Hobi V. Cognitive-psychomotor functions with regard to fitness for driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology.* 1984; 12(1): 39-47.
 310. Kagerer S, Winter C, Moller HJ, and Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Results from an experimental study. *Neuropsychobiology.* 2003; 47(4): 212-8.
 311. Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunnauer M, Laux G, and Moller HJ. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2005; 39(1): 101-8.
 312. Grabe HJ, Wolf T, Gratz S, and Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology.* 1999; 40(4): 196-201.
 313. Brunnauer A, Laux G, Geiger E, and Moller HJ. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(2): 155-60.
 314. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(7): 1333-41.
 315. Honig A, Arts BM, Ponds RW, and Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999; 14(3): 167-71.
 316. Bech P, Thomsen J, and Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment: effect on simulated driving and other psychological tests. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976; 10(5): 331-5.
 317. Hatcher S, Sims R, and Thompson D. The effects of chronic lithium treatment on psychomotor performance related to driving. *Br J Psychiatry.* 1990; 157:75-8.
 318. Jauhar P. Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Hum Psychopharmacol.* 1993; 8:141-4.
 319. Linnoila M, Saario I, and Maki M. Effect of treatment with diazepam or lithium and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974; 7(5): 337-42.
 320. Brunnauer A, Laux G, and Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259(8): 483-9.
 321. Ray WA, Fought RL, and Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol.* 1992; 136(7): 873-83.
 322. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, and Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997; 278(1): 27-31.
 323. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998; 352(9137): 1331-6.
 324. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol.* 1995; 5(3): 239-44.
 325. Neutel I. Benzodiazepine-Related Traffic Accidents in Young and Elderly Drivers. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998; 13S115-S23.
 326. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 2003; 133(1-2): 79-85.
 327. Brookhuis KA and Borgman AE. The effects of some anxiolytics on driving performance. *J Drugther Res.* 1988; 13:228-31.
 328. Rapoport MJ, Lanctot KL, Streiner DL, Bedard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(5): 663-73.
 329. Vermeeren A, Leufkens TRM, and Verster JC. Effects of anxiolytics on driving., in *Drugs, Driving and Traffic Safety*, J.C. Verster, et al., Editors. 2009, Birkhäuser Verlag AG: Basel, Boston, Berlin. p. 289-305.
 330. Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, and Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 191(4): 951-9.
 331. van Laar MW, Volkerts ER, and van Willigenburg AP. Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992; 12(2): 86-95.
 332. O'Hanlon JF, Haak TW, Blaauw GJ, and Riemersma JB. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science.* 1982; 217(4554): 79-81.

333. Brookhuis KA, Borgman AE, Roos EPM, DeVries G, and Brookhuis J, The effects of clorazepate 5 mg, oxazepam 10 mg, and lorazepam 0.5 mg on aspects of driving and driving related skills. 1987, Groningen: Traffic Research Centre, University of Groningen Short
334. Volkerts ER, Brookhuis KA, and O'Hanlon JF, The effects of treatment with buspirone, diazepam, and lorazepam on driving performance in real traffic., in International Congress on Alcohol, Drugs and Traffic safety, T86., P.C. Noordzij and R. Roszbach, Editors. 1987, Excerpta Medica: Amsterdam.
335. van Laar M, Volkerts E, and Verbaten M. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A}/2C antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 154(2): 189-97.
336. Vermeeren A, Swijgman HF, and O'Hanlon JF, Acute and subchronic effects of alpidem, lorazepam, and placebo on anxiety, psychometric test performance and actual driving in anxious patients. 1994, Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology Short IGVG 93-29
337. Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt. Vol. Rapport 199. 2010, Stockholm: SBU. 327.
338. Hansen RN, Boudreau DM, Ebel BE, Grossman DC, Sullivan SD. *Am J Publ Health* 2015, 105(8): e64-69.
339. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1676-701.
340. Vermeeren A, Riedel WJ, van Boxtel MP, Darwish M, Paty I, and Patat A. Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep*. 2002; 25(2): 224-31.
341. Vermeeren A, Danjou, P.E., O'Hanlon, J.F. Residual Effects of Evening and Middle-of-the-Night Administration of Zaleplon 10 and 20 mg on Memory and Actual Driving Performance. *HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY: Clinical and Experimental*. 1998; 13(S2): 98-107.
342. Verster JC, Volkerts ER, Schreuder AH, Eijken EJ, van Heuckelum JH, Veldhuijzen DS, et al. Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22(6): 576-83.
343. Leufkens TR, Lund JS, and Vermeeren A. Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *J Sleep Res*. 2009; 18(4): 387-96.
344. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2014/Nya-rekommendationer-for-att-minska-risken-for-nedsatt-korformaga-dagen-efter-intag-av-zolpidem/>
345. Leufkens TRM, Hypnotics and anxiolytics. Field and laboratory measures of drug safety in driving performance and cognitive functions., in *Neuropsychology and Psychopharmacology*. 2009, University of Maastricht: Maastricht. p. 216.
346. Nicholson AN. Residual sequelae of zopiclone. *Review Contemporary Pharmacotherapy*. 1998; 9123-29.
347. Noble S, Langtry HD, and Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 1998; 55(2): 277-302.
348. Verster JC, Veldhuijzen DS, and Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev*. 2004; 8(4): 309-25.
349. O'Hanlon JF. Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test. *Br J Clin Pharmacol*. 1984; 18 Suppl 1121S-29S.
350. Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, and al. e, Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. 1985, Haren: Traffic Research Centre, University of Groningen, The Netherlands Short VK 84-10
351. Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, and Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 143(4): 373-9.
352. Schmidt U, Brendemuhl D, and Ruther E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1986; 332112-8.
353. Vermeeren A, O'Hanlon JF, DeClerk AC, and al. E. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Therapeutica*. 1995; 2147-64.
354. Jones AW. Driving under the influence of chlormethiazole. *Forensic Sci Int*. 2005; 153(2-3): 213-7.
355. Iffland R. [Therapeutic concentrations of chlormethiazol in blood and their detection (author's transl)]. *Z Rechtsmed*. 1977; 80(1): 27-33.
356. O'Hanlon JF and Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1986; 33295-104.
357. Volkerts ER, van Laar MW, van Willigenburg AAP, Plomp TA, and Maes RAA. A Comparative Study of On-the-road and Simulated Driving Performance after Nocturnal Treatment with Lormetazepam 1 mg and Oxazepam 50 mg. *Hum Psychopharmacol*. 1992; 7297-309.

358. Laurell H and Törnros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986; 58(3): 182-6.
359. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Morland J, and Engeland A. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(7): 1099-103.
360. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, and Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology*. 1994; 5(6): 591-8.
361. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 173 (2015) 211–215.
362. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(1): 20-9.
363. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23(5): 399-407.
364. Robbe HW and O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5(1): 35-42.
365. Seppala T, Stromberg C, and Bergman I. Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol a placebo controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 27(2): 181-9.
366. Mattila MJ, Saarialho-Kere U, and Mattila M. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49 Suppl52-8.
367. Seppala T. Psychomotor skills during acute and two-week treatment with mianserin (ORG GB 94) and amitriptyline, and their combined effects with alcohol. *Ann Clin Res*. 1977; 9(2): 66-72.
368. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain*. 2006; 122(1-2): 28-35.
369. Ramaekers JG, Muntjewerff ND, and O'Hanlon JF. A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39(4): 397-404.
370. Hindmarch I. Three antidepressants (Amitriptyline, Dothiepin, Fluoxetine), with and without alcohol, compared with placebo on tests of psychomotor ability related to car driving. *Hum Psychopharmacol*. 1987; 2177-83.
371. Seppala T, Linnoila M, and Mattila MJ. Psychomotor skills in depressed out-patients treated with L-tryptophan, doxepin, or chlorimipramine. *Ann Clin Res*. 1978; 10(4): 214-21.
372. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier-Littre MF, Galinowski A, and Loo H. [Effects of antidepressants on cognitive functions. Review of the literature]. *Encephale*. 1994; 20(1): 65-77.
373. Hobi V, Gastpar M, Gastpar G, Gilsdorf U, Kielholz P, and Schwarz E. Driving ability of depressive patients under antidepressants. *J Int Med Res*. 1982; 10(2): 65-81.
374. Bye C, Clublely M, and Peck AW. Drowsiness, impaired performance and tricyclic antidepressants drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1978; 6(2): 155-62.
375. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, and Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 163(1): 106-10.
376. Paul MA, Gray GW, Love RJ, and Lange M. SSRI effects on psychomotor performance: assessment of citalopram and escitalopram on normal subjects. *Aviat Space Environ Med*. 2007; 78(7): 693-7.
377. Wingen M, Bothmer J, Langer S, and Ramaekers JG. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4): 436-43.
378. Rohrig TP and Goodson LJ. A sertraline-intoxicated driver. *J Anal Toxicol*. 2004; 28(8): 689-91.
379. Hindmarch I and Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 35(2): 221-3.
380. Saletu B and Grunberger J. Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49 Suppl59-71.
381. Ramaekers JG, Swijgman HF, and O'Hanlon JF. Effects of moclobemide and mianserin on highway driving, psychometric performance and subjective parameters, relative to placebo. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106 SupplS62-7.
382. Siepmann M, Handel J, Mueck-Weymann M, and Kirch W. The effects of moclobemide on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers.

- Pharmacopsychiatry. 2004; 37(2): 81-7.
383. Dingemans J, Berlin I, Payan C, Thiede HM, and Puech AJ. Comparative investigation of the effect of moclobemide and toloxatone on monoamine oxidase activity and psychometric performance in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106 SupplS68-70.
384. Fairweather DB, Kerr JS, and Hindmarch I. The effects of moclobemide on psychomotor performance and cognitive function. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; 8(1): 43-7.
385. Allain H, Lieury A, Brunet-Bourgin F, Mirabaud C, Trebon P, Le Coz F, et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106 SupplS56-61.
386. Haring C, Baier D, and Herberg KW. Verkehrstüchtigkeit unter moclobemid. *Munch Med Wochenschr*. 1995; 137(14): 217-31.
387. Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Gomez-Carbajal L, Pena-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2010; 177(3): 323-9.
388. Ramaekers JG, Muntjewerff ND, vanVeggel LMA, Uiterwijk MM, and O'Hanlon JF. Effects of Nocturnal Doses of Mirtazapine and Mianserin on Sleep and on Daytime Psychomotor and Driving Performance in Young, Healthy Volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1998; 13(S2): S87-S97.
389. O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A, van Leeuwen C, and Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18(3): 212-21.
390. Kunihiro Iwamoto, Naoko Kawano, Kazumi Sasada, Kunihiro Kohmura, Maeri Yamamoto, Kazutoshi Ebe, Yukihiro Noda, Norio Ozaki. Effects of low-dose mirtazapine on driving performance in healthy Volunteers. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2013; 28: 523-528
391. Kerr JS, Powell J, and Hindmarch I. The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 42(2): 239-41.
392. Baranski JV, Pigeau RA, and Angus RG. On the ability to self-monitor cognitive performance during sleep deprivation: a calibration study. *J Sleep Res*. 1994; 3(1): 36-44.
393. Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, and Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol*. 2004; 19(5): 323-32.
394. Barkley RA and Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res*. 2007; 38(1): 113-28.
395. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, and Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*. 2010; 62(3): 187-206.
396. Gobbo MA, Louzã MR. Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*(2014) 24, 1425-1443.
397. Johansson K, Malmberg K, Alfredsson J, Rasmussen P, Bergman I, Ginsberg Y, et al., *Bedömning av lämplighet vid körkortstillstånd vid neuropsykiatriska funktionsnedsättningar*. 3rd ed. 2014, Täby: Novartis Sverige AB.
398. Barkley RA, Anderson DL, and Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007; 10(3): 306-16.
399. Kay GG, Michaels MA, and Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. *J Atten Disord*. 2009; 12(4): 316-29.
400. Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, et al. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(3): 230-7.
401. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, and Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2006; 118(3): e704-10.
402. Barkley RA, Murphy KR, O'Connell T, and Connor DF. Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Safety Res*. 2005; 36(2): 121-31.
403. Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, and Kovatchev B. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Board Fam Pract*. 2004; 17(4): 235-9.
404. Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, and Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43(3): 269-75.

405. Verster JC, Roth T. Methylphenidate Significantly Reduces Lapses of Attention During On-Road Highway Driving in Patients With ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34: 633-636.
406. Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25(2): 175-9.
407. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, and Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 165(3): 260-9.
408. Randall DC, Shneerson JM, Plaha KK, and File SE. Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2003; 18(3): 163-73.
409. Philip P; Chaufton C; Taillard J; Capelli A; Coste O; Léger D; Moore N; Sagaspe P. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *SLEEP* 2014;37(3):483-487.
410. Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27(4): 596-606.
411. Lapham SC, McMillan GP. Open-Label Pilot Study of Extended-Release Naltrexone to Reduce Drinking and Driving Among Repeat Offenders. *J Addict Med* 2011;5: 163-169.
412. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzman D, Montoya-Perez K, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2008; 160(1): 72-82.
413. Siepmann M, Werner K, Schindler C, Oertel R, and Kirch W. The effects of bupropion on cognitive functions in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 182(4): 597-8.
414. Peeke SC, Prael AR, Herning RI, Rogers W, Benowitz NL, and Jones RT. Effect of disulfiram on cognition, subjective response, and cortical-event-related potentials in nonalcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1979; 3(3): 223-9.
415. Ryan TV, Sciara AD, and Barth JT. Chronic neuropsychological impairment resulting from disulfiram overdose. *J Stud Alcohol*. 1993; 54(4): 389-92.
416. Heath RG, Nesselhof W, Bishop MP, and Meyers LW. Behavioral and metabolic changes associated with administration of tetraethylthiuram disulfide (Antabus). *Dis Nerv Syst*. 1950; 2699-105.
417. Gilman S, Adams KM, Johnson-Greene D, Koeppel RA, Junck L, Kluin KJ, et al. Effects of disulfiram on positron emission tomography and neuropsychological studies in severe chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20(8): 1456-61.
418. Kuehn BM. Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA*. 2009; 302(8): 834.
419. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Hellner Gumpert C, Fazel S. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2388.
420. Jones AW, Holmgren A, and Kugelberg FC. Driving under the influence of opiates: concentration relationships between morphine, codeine, 6-acetyl morphine, and ethyl morphine in blood. *J Anal Toxicol*. 2008; 32(4): 265-72.
421. Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christophersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39(6): 611-20.
422. Laurell H and Törnros JE, Effekt på simulerad bilkörning av hostmedicin i kombination med alkohol. 1989, Linköping: VTI - Statens Väg- och Trafikforskningsinstitut. Short TF 57-04
423. Kakumanu S, Glass C, and Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Am J Respir Med*. 2002; 1(3): 195-200.
424. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(9): 1014-21.
425. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, and Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. 2000; 320(7243): 1184-6.
426. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(5): S835-42.
427. Palmentier JP, Warren R, and Gorczynski LY. Alcohol and drugs in suspected impaired drivers in Ontario from 2001 to 2005. *J Forensic Leg Med*. 2009; 16(8): 444-8.
428. Schwilke EW, Sampaio dos Santos MI, and Logan BK. Changing patterns of drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *J Forensic Sci*. 2006; 51(5): 1191-8.
429. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine,

- diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med.* 2000; 132(5): 354-63.
430. Mansfield L, Mendoza C, Flores J, and Meeves SG. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and placebo on performance of the test of variables of attention (TOVA). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(5): 554-9
431. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, Rafeiro E, Briscoe MP, Sullivan CL, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(4): 375-85.
432. Gupta S, Kapoor B, Gillani Z, Kapoor V, and Gupta BM. Effects of Fexofenadine, Cetirizine and Diphenhydramine on Psychomotor Performance in Adult Healthy Volunteer. *JK Science.* 2004; 6(4): 201-5.
433. Ramaekers JG and O'Hanlon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47(3): 261-6.
434. Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, de Halleux F, and Ramaekers JG. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60(5): 307-13.
435. Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, Aarab M, van Oosterwijk AW, Eijken EJ, et al. Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 169(1): 84-90.
436. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, and Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22(5): 511-5.
437. Canfield DV, Dubowski KM, Chaturvedi AK, Whinnery JE. Drugs and Alcohol Found in Civil Aviation Accident Pilot Fatalities from 2004 – 2008, *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2012; 83(8).
438. Manning C, Scandale L, Manning E, and Gengo F. Central nervous system effects of meclizine and dimenhydrinate: evidence of acute tolerance to antihistamines. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32(11): 996-1002.
439. Schneider D, Kiessling B, Wieczorek M, Bognar-Steinberg I, Schneider L, and Claussen CF. Influence of 3 antvertiginous medications on the vigilance of healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003; 41(4): 171-81.
440. Philipova D, Tzenova B, Iwanowitsch A, and Bognar-Steinberg I. Influence of an antvertiginous combination preparation of cinnarizine and dimenhydrinate on event-related potentials, reaction time and psychomotor performance--a randomized, double-blind, 3-way crossover study in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42(4): 218-31.
441. Kanamaru Y, Kikukawa A, Miyamoto Y, and Hirafuji M. Dimenhydrinate effect on cerebral oxygen status and salivary chromogranin-A during cognitive tasks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(1): 107-15.
442. Tashiro M, Horikawa E, Mochizuki H, Sakurada Y, Kato M, Inokuchi T, et al. Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(7): 501-9.
443. Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, Love S, and Miller JK. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 42(3): 265-72.
444. Vermeeren A and O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(3): 306-11.
445. Vuurman EF, Uiterwijk MM, Rosenzweig P, and O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47(3): 253-9.
446. Volkerts ER, van Willigenburg AAP, van Laar MW, and Maes RAA. Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving, psychometric test performance and daytime sleepiness. *Hum Psychopharmacol.* 1992; 7:227-38.
447. Hindmarch I. The effects of the sub-chronic administration of an anti-histamine, clemastine, on tests of car driving ability and psychomotor performance. *Curr Med Res Opin.* 1976; 4(3): 197-206.
448. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, and Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17(4): 241-55.
449. Shamsi Z, Kimber S, and Hindmarch I. An investigation into the effects of cetirizine on cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56(12): 865-71.
450. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, and Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48(2): 200-6.

451. Ridout F and Hindmarch I. The effects of acute doses of fexofenadine, promethazine, and placebo on cognitive and psychomotor function in healthy Japanese volunteers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(4): 404-10.
452. Paulea MG, Chelonis JJ, Blake DJ, Dornhoffer JL. Effects of drug countermeasures for space motion sickness on working memory in humans. *Neurotoxicology and Teratology* 26 (2004) 825–837.
453. Gengo FM, Gabos C, and Mechtler L. Quantitative effects of cetirizine and diphenhydramine on mental performance measured using an automobile driving simulator. *Ann Allergy.* 1990; 64(6): 520-6.
454. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, and O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42(4): 363-9.
455. Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 48(2): 143-50.
456. Vermeeren A, Ramaekers JG, and O'Hanlon JF. Effects of emedastine and cetirizine, alone and with alcohol, on actual driving of males and females. *J Psychopharmacol.* 2002; 16(1): 57-64.
457. Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, and Ramaekers JG. A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(2): 250-8.
458. van Ruitenbeek P, Vermeeren A, and Riedel WJ. Histamine H1 receptor antagonist cetirizine impairs working memory processing speed, but not episodic memory. *Br J Pharmacol.* 2010; 161(2): 456-66.
459. Brookhuis KA, De Vries G, and De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 36(1): 67-70.
460. O'Hanlon JF and Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-94. *Allergy.* 1995; 50(3): 234-42.
461. Hindmarch and Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(4):273-81
462. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, et al. Differential cognitive effects of ebastine and (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53(3):296-304.
463. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, and Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):e137-40.
464. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med.* 1997;157(20):2350-6.
465. Hakkou F, Jaouen C, and Iraki L. A comparative study of cyproheptadine and DL carnitine on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 1990;4(2):191-200.
466. Meuleners LB, Duke J, Lee AH, Palamara P, Hildebrand J, Ng JQ. Psychoactive Medications and Crash Involvement Requiring Hospitalization for Older Drivers: A Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc* 2011, 59(9):1575–80.
467. Johnell K, Laflamme L, Möller J, Monarrez-Espino J. The Role of Marital Status in the Association between Benzodiazepines, Psychotropics and Injurious Road Traffic Crashes: A Register-Based Nationwide Study of Senior Drivers in Sweden. 2014; 9(1):e86742.
468. Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78:57–64.
469. Østby-Deglum M, Dahl AA. Er cytostatika skadelig for hjernen? *Tidsskr Nor Legeforen* 2013;133(14):1464–5.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2016-12-12 13:45