

Aspetti epidemiologici e metodologici della relazione tra uso di farmaci e guida*

Giuseppe Balducci

Reparto di Metodologie e Modelli Biostatistici, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Si stima che almeno il 10% di tutti i morti o i feriti per incidente stradale abbiano fatto uso di una qualsiasi sostanza psicotropa (legale o illegale) e che quest'ultime siano uno dei fattori (umani) che contribuiscono alla genesi dell'incidente stradale (de Gier, 1993). Dal 1987 ad oggi si è quadruplicato il numero di soggetti morti in un incidente stradale in cui è stato possibile riscontrare tracce di sostanze psicoattive a livello dei liquidi corporei (AA Report, 1997). Al momento, tuttavia, esistono ben poche evidenze che l'uso di farmaci in chi guida possa rappresentare una delle cause responsabili dell'incidente stradale; la percentuale di guidatori morti e che sono risultati positivi alla ricerca di farmaci nei liquidi corporei è ferma a circa il 5% (AA Report, 1997). Mentre in campo internazionale le relazioni esistenti tra uso di alcol e guida sono state oggetto per molti anni di un'intensa ricerca scientifica, permettendo l'emergere di dati certi e significativi, non si può dire lo stesso per molte delle sostanze farmacologiche utilizzabili a scopo terapeutico. Sivak (1997), in una rassegna recente della letteratura internazionale degli ultimi 25 anni sui comportamenti di guida, ha messo in evidenza che delle 346 pubblicazioni di rilievo, il 25% era dedicato all'esame degli effetti dell'alcol sulla guida e solo il 9% era dedicato allo studio di altre sostanze farmacologiche (55% di tipo sperimentale, 12% studi epidemiologici trasversali). C'è chi, come Klebelsberg (1988), ha affermato che lo stato della ricerca corrente relativa al problema dell'uso di farmaci e guida sembra aver fatto pochi progressi negli ultimi anni. D'altro canto, sono andate accumulandosi prove a carico dell'esistenza di effetti individuali ed altamente specifici relativi a farmaci, sebbene sia fallito qualsiasi tentativo di generalizzazione al riguardo.

Per tale ragione prenderemo qui di seguito in considerazione quanto negli ultimi anni si è fatto in campo internazionale, dal punto di vista delle ricerca

* La presente rassegna è stata realizzata nell'ambito del progetto FARMIS (Farmaci ed Incidenti Stradali), finanziato dal ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, di cui l'autore è responsabile scientifico.

scientifica, nel tentativo di evidenziare gli effetti dell'uso dei farmaci sulla capacità di guida, nonché le problematiche di tipo metodologico, illustrandone pregi e difetti.

Studi epidemiologici

Gli approcci metodologici adottati negli ultimi anni in campo internazionale nello studio sugli effetti dei farmaci sulla guida sono stati classificati in 5 categorie generali (Hildegard e Berghaus, 1998):

1) Controllo tossicologico su campioni di sangue risultati positivi per la presenza di alcol. In questo caso, i soggetti risultati positivi all'alcol sono sottoposti ad uno screening addizionale per l'individuazione dell'uso associato di farmaci o sostanze d'abuso. In tal modo è resa possibile la quantificazione del numero di soggetti dediti ad un uso contemporaneo di alcol, farmaci e/o sostanze. Ad esempio, Augsberger e Rivier (1997), sottoponendo a nuove analisi i campioni di sangue prelevati a guidatori accusati di guida sotto l'effetto di sostanze psicoattive, hanno messo in evidenza che il 15% dei campioni era positivo alle benzodiazepine. Uno dei problemi centrali di questo approccio metodologico è che la presenza di alcol rende praticamente impossibile la valutazione degli effetti esercitati dal farmaco coinvolto. Inoltre, è evidente il bias di selezione della popolazione così coinvolta nello studio che è, per ovvie ragioni, altamente selezionata e che non può per questo essere equiparata alla popolazione complessiva dei guidatori.

2) Screening su campioni ematici di guidatori morti o feriti in seguito ad un incidente stradale allo scopo di individuare la presenza o meno di farmaci in circolo. I campioni sono di solito ottenuti dagli ospedali e sono relativi ad un particolare intervallo temporale. In generale questi studi non permettono di separare i campioni provenienti da guidatori responsabili dell'incidente stradale da quelli di guidatori non responsabili dell'evento.

3) Studi trasversali eseguiti nell'ambito di controlli stradali randomizzati al fine di sottoporre i guidatori ad un esame tossicologico o ad un questionario. Come hanno puntualizzato Hildegard e Berghaus (1998), questi studi trasversali forniscono esclusivamente uno sguardo d'insieme sulla frequenza d'uso dei farmaci nei guidatori. D'altra parte, non è possibile attraverso tale metodica conoscere il rischio di alterazione della performance relativo ad un farmaco o ad un particolare dosaggio.

4) Studi retrospettivi mediante acquisizione di informazioni ottenute da guidatori coinvolti o meno in passato in incidenti stradali relativamente al loro uso pregresso o successivo di farmaci (Smart, 1974). Quest'approccio è senz'altro poco idoneo a fornire dati attendibili, poiché esso poggia sull'integrità dei ricordi degli intervistati, manca di metodi obiettivi di verifica delle informazioni e non permette di stabilire un nesso di causalità.

5) Studi caso-controllo, con analisi di campioni ematici provenienti da guidatori responsabili dell'incidente comparati a quelli di un gruppo di controllo rappresentato sia da guidatori mai coinvolti in incidenti, sia da guidatori non

responsabili dell'incidente. Il razionale di tale metodo è che l'influenza relativa dell'uso di un farmaco sulla genesi dell'incidente possa essere evidenziata nel caso in cui l'uso dello stesso farmaco sia messo in evidenza molto più frequentemente nel caso dei guidatori responsabili dell'incidente rispetto ai controlli. Ad esempio, lo studio condotto dal Benzodiazepine/Driving Collaborative Group (1993) non ha messo in evidenza alcuna differenza tra gruppi di guidatori responsabili e gruppi di guidatori non responsabili di incidenti stradali rispetto al loro consumo di benzodiazepine, se tenuto conto del consumo di alcol. Hildegard e Berghaus (1998) hanno concluso che questo è il tipo di approccio metodologico migliore al problema.

In quest'area di ricerca, le evidenze scientifiche sono risultate abbastanza spesso inadeguate, se comparate ai dati ottenuti sul versante alcol, poiché non è ancora del tutto chiaro se l'incidente è il prodotto diretto dell'uso di farmaci per sé o il risultato della presenza di ragioni sottese particolari. È il caso degli effetti più evidenti che un farmaco psicoattivo determina nei soggetti trattati, quando assumono le prime dosi del farmaco. Inoltre, esistono casi in cui è al contrario la somministrazione regolare di un dato farmaco a rendere il soggetto più sicuro alla guida, come nel caso della terapia antipsicotica somministrata a soggetti schizofrenici (Judd, 1985). È pertanto necessario che si continui sulla strada della ricerca di possibili interazioni tra stato clinico del soggetto e relativo trattamento farmacologico. Uno dei problemi fondamentali di molti studi epidemiologici è che i dati presentati non contemplano gruppi di controllo (la prevalenza dell'uso di farmaci nella popolazione restante dei guidatori), rendendo pertanto assai difficile l'interpretazione dei risultati. Mason e McBay (1984) hanno puntualizzato che la possibilità di utilizzare i dati relativi ai prelievi ematici negli studi epidemiologici sugli incidenti stradali ad esito fatale, è legata alla possibilità di comparare i risultati degli esami tossicologici così ottenuti con quelli relativi ad una più ampia popolazione di guidatori e ad un campione di guidatori coinvolti in incidenti non mortali. È comunque assai difficile ottenere campioni ematici da comuni cittadini appartenenti ad ambedue i gruppi di controllo, a causa di problemi etici e legali. Gli approcci epidemiologici concernono primariamente la prevalenza del farmaco nella popolazione e, per contro, la valutazione della proporzione degli utilizzatori del farmaco in questione, individuabile in campioni randomizzati di soggetti coinvolti in incidenti stradali. Quando si utilizzano analisi tossicologiche dirette o un questionario, va notato che il numero di guidatori coinvolti in un incidente stradale (ad es., chi sia sospettato di aver guidato sotto l'effetto di un farmaco) è ovviamente maggiore che nel caso della valutazione di un campione selezionato in modo realmente randomizzato (Klebensberg, 1988).

Un'ulteriore considerazione pratica è il fatto che è noto come il tasso di elevazione dei livelli ematici del farmaco sia probabilmente più rilevante dal punto di vista della riduzione delle capacità di guida, rispetto ai livelli ematici assoluti valutati ore dopo l'avvenuta ingestione del farmaco (Cosbey, 1986). In una meta-analisi recente su oltre 200 studi epidemiologici, Hildegard e

Berghaus (1998) hanno concluso che attualmente è assai difficile che possano essere tratte stime valide sul rischio per la sicurezza stradale indotto dai farmaci, anche sulla base dei migliori metodi d'indagine.

Benzodiazepine (ansiolitici ed ipnotici): studi sperimentali

Ci sono ancora pochi studi comparativi relativi all'utilizzo di tranquillanti (prescritti e non) come le benzodiazepine e sui loro effetti sull'abilità di guida, sebbene siano stati condotti numerosi studi sperimentali su volontari sani. Un dato comune è rappresentato da un aumento dello stato di sedazione ed una conseguente riduzione dell'ansia dopo ingestione di benzodiazepine. Ciò, a sua volta, si correla ad un progressivo peggioramento dello score ottenuto ai test di valutazione della performance psicomotoria, ma non è chiaro se l'aumentata tendenza ad assumere rischi vada necessariamente considerata alla stregua di un risultato certo. Certamente le benzodiazepine rappresentano una classe farmacologica sovrarappresentata negli studi epidemiologici relativi all'uso dei farmaci nell'ambito degli incidenti stradali (vedi dopo). de Gier et al (1981) hanno comparato gli effetti dell'assunzione di diazepam (5mg x 3/die), in un gruppo di 22 soggetti, rispetto ai controlli, utilizzando sia una situazione di guida reale, sia una batteria di test laboratoristici, tra cui le misure di vigilanza ed un semplice test di coordinazione occhio-mano (prendendo in considerazione, pertanto, due differenti modalità dello stato di attenzione). Essi hanno messo in evidenza che i soggetti del gruppo trattato con diazepam presentavano una ridotta capacità di guida in condizioni reali ed una diminuzione della coordinazione occhio-mano. Gli autori, ad ogni modo, non hanno evidenziato alcuna relazione tra livelli plasmatici di diazepam e livello di performance. Poiché è noto che molte benzodiazepine determinano fenomeni di "hang-over" il mattino seguente all'assunzione ed hanno dimostrato di alterare i risultati di vari compiti psicomotori (a seconda dei dosaggi utilizzati, dell'emivita plasmatica del farmaco e delle differenze individuali), Betts e Birtle (1982) hanno preso in esame gli effetti del temazepam (a breve emivita) e del flurazepam (a lunga emivita). Entrambi i farmaci hanno dimostrato di alterare le performance di guida il mattino seguente all'assunzione, cosa che ha molto sorpreso i ricercatori nel caso del temazepam il quale è noto indurre, il giorno dopo l'assunzione, solo modeste alterazioni a carico della sfera psicomotoria. Comunque, gli autori non sembravano in grado di affermare se tali effetti fossero o no dose-dipendenti. Harrison e Hindmarch (1985a), hanno comparato i 10 soggetti gli effetti residui di 4 farmaci alle usuali dosi terapeutiche (5mg zopiclone, 1mg lormetazepam, 0.25mg triazolam, 1mg flunitrazepam versus placebo) sulla performance psicomotoria il mattino seguente alla loro ingestione. Il zopiclone, il triazolam ed il flunitrazepam hanno indotto un deficit di risposta in un test consistente in un compito di processazione dell'informazione un'ora dopo la loro somministrazione. Inoltre, il flunitrazepam ha indotto un'alterazione del tempo di reazione al medesimo test il mattino seguente alla sua somministrazione. Laurell e Tornros (1986) hanno studiato

gli effetti di 3 benzodiazepine a breve emivita [brotizolam (0.25mg), oxazepam (25.0mg) e triazolam (0.25mg)] rispetto a nitrazepam (5.0mg) e placebo come controlli in condizioni sperimentali rappresentate sia da un test di simulazione di 2.5 ore di guida monotona sia da un test di guida reale consistente nell'evitamento di situazioni d'emergenza alla guida. La motivazione è stata controllata attraverso il pagamento con un'identica quantità di denaro che poteva essere ridotta nel caso di una dimostrata scarsa performance ai test. Gli autori hanno messo in luce che nella fase acuta, sia il brotizolam che il nitrazepam influenzavano il tempo di frenata nel test di guida monotona rispetto al placebo, mentre gli altri due farmaci non inducevano alcuna alterazione delle performance. Nelle fasi successive, non sono state messe in evidenza differenze significative tra gruppi nello stesso compito. Nel test di evitamento delle condizioni di emergenza, il triazolam ed il nitrazepam hanno determinato un'alterazione delle performance, sebbene le differenze tra gruppi non fossero significative. Quando l'oxazepam ed il nitrazepam erano coinvolti nel medesimo test, è stato notato un lieve miglioramento, ma nuovamente non si evidenziavano differenze significative fra gruppi. Pertanto, sembra che queste benzodiazepine a basso dosaggio abbiano scarsi effetti sulla performance di guida. Tuttavia, gli autori hanno notato che i risultati possano differire in soggetti appartenenti a categorie ad alto rischio. de Gier et al (1986) hanno messo in evidenza che il lorazepam (1.0 mg, 3 volte al giorno, per 2 settimane) ed il bromazepam (1.5mg, 3 volte al giorno, per 2 settimane) non hanno indotto alterazioni apprezzabili sia in un test di guida reale, sia in test laboratoristici che coinvolgevano pazienti reali. Queste benzodiazepine presentano una emivita relativamente breve se comparati al diazepam ed al clordiazepossido. Sono stati analizzati da Moser (1990) gli effetti di dosi differenti di flutoprazepam (2mg e 4mg) su 18 volontari sani per specifici compiti psicomotori rilevanti per la guida. Due e quattro ore dopo l'ingestione, solo il dosaggio di 4 mg ha prodotto un'alterazione a carico della performance, mentre le dosi di 2 mg hanno prodotto solo deboli effetti sull'abilità. Studiando pazienti che avevano ricevuto dosi terapeutiche di lorazepam, O'Hanlon et al (1995) hanno messo in evidenza che, dopo due settimane di addestramento o di prove su strada, la posizione laterale di guida dei soggetti tendeva ampiamente a variare, nonostante l'evidente riduzione dell'ansia. Questa ad ogni modo potrebbe non rappresentare una misura realistica di ridotta capacità di guida. Assai più interessante è il dato che mostra come la metà dei pazienti non fosse in grado di completare il test alla fine della prima settimana (mentre ciò era possibile nel gruppo dei soggetti trattati con placebo), anche se la settimana successiva dall'inizio dello studio solo un paziente trattato con lorazepam non risultò in grado di terminare il test sebbene fosse ridotta, l'alterazione sulla posizione laterale.

Questi studi suggeriscono che le alterazioni della capacità di guida che derivano dall'uso terapeutico di benzodiazepine si rendono evidenti solo all'inizio del trattamento, scendendo a valori basali nel proseguo della terapia. O'Hanlon et al (1995) hanno comparato anche gli effetti del diazepam e lora-

zepam con gli ansiolitici simil-benzodiazepinici alpidem e suricione o con l'antagonista 5-HT₃ ondansetron sulla performance valutata mediante test di guida reale.

Sebbene l'ondansetron abbia mostrato di non esercitare effetti sulla guida, tutti gli altri farmaci considerati hanno dimostrato di alterare le capacità di guida dei soggetti, nel corso dell'intero ciclo terapeutico. Asoh et al (1995) hanno studiato gli effetti acuti dei farmaci ansiolitici tandospirone e diazepam sulle performance di guida reale. A dodici soggetti sono stati somministrati in modo randomizzato un placebo, 30mg di tandospirone o 5mg di diazepam. Mentre i soggetti guidavano continuamente per la durata di 2 ore alla velocità di 90 km/h sono state registrati i movimenti oculari, la capacità di sterzare le ruote, la capacità di variare la velocità e la tendenza ad addormentarsi. Mentre il diazepam ha dimostrato di influire negativamente su tali capacità, i soggetti trattati con tandospirone non sono sembrati differire significativamente dai soggetti di controllo. Se ne può concludere quindi che, mentre il tandospirone non influenza negativamente vari aspetti connessi all'abilità di guida, il diazepam determina assai frequentemente il sonno durante la guida, una tendenza, questa, estremamente pericolosa.

L'alterata capacità di muovere il volante presente nei soggetti trattati con diazepam era stata già in precedenza suggerita da Smiley e Moskowitz (1986) con l'ausilio di un simulatore di guida, sebbene lo stesso compito non sia stato influenzato dall'uso del buspirone. In uno studio assai più elaborato condotto su 145 soggetti sani da Kozena et al (1995), che ha preso in esame gli effetti del diazepam (5mg o 10mg), del nitrazepam (5mg), dell'oxazepam (10mg), del medazepam (10mg) e dell'alprazolam (0.2 o 0.5mg) mediante un test specifico per la capacità di vigilanza (discriminazione di suoni ed il compito di seguire una traccia visiva). Gli autori hanno messo in luce che solo il diazepam (5mg o 10mg), l'alprazolam (0.5mg) ed il nitrazepam (5mg) erano in grado di alterare i test di vigilanza e richiedevano un maggior sforzo da parte dei soggetti per contrastare lo stato di sonnolenza provocato da tali farmaci. Essi hanno ulteriormente notato che gli effetti esercitati dal diazepam presentavano l'insorgenza più rapida, mentre quelli esercitati dall'oxazepam duravano più a lungo.

Studi di campo con l'utilizzo delle benzodiazepine

Mediante uno studio di tipo trasversale, Skegg (1979) metteva in evidenza che i soggetti che avevano utilizzato recentemente farmaci, in particolare benzodiazepine, causavano più frequentemente incidenti stradali di coloro che recentemente non avevano utilizzato tali farmaci. Basandosi su una serie di studi epidemiologici precedenti, Honkanen et al (1980) suggerirono che l'aumento minimo del rischio di incidente stradale indotto dall'uso di diazepam era circa 5 volte minore di quello indotto dall'alcol. Le evidenze indicavano che i soggetti che utilizzavano il diazepam in particolare erano sovrarappresentati sia nel gruppo di guidatori morti, sia in quelli dei feriti a causa di un

incidente stradale. Uno studio danese su 1382 campioni ematici prelevati a guidatori sottoposti a controllo per la determinazione dell'alcolemia (Worm et al, 1985), ha messo in luce che il 5.5% di questi risultava positivo per la presenza di diazepam o dimetildiazepam. La prevalenza dell'uso di diazepam è stata messa in luce anche da Cosbey (1986). L'autore ha preso in esame 212 campioni di sangue provenienti da guidatori risultati positivi al controllo alcolemico, eseguendo esami tossicologici per la ricerca di farmaci psicoattivi nel corso di un periodo di tre anni. Il 18% dei campioni è risultato contenere livelli ematici apprezzabili di farmaci, e tra questi la classe farmacologica più frequente era rappresentata dalle benzodiazepine (87%), in particolare dal diazepam. L'autore notava che il diazepam era anche il farmaco più comunemente evidenziabile in molti studi trasversali condotti in altri paesi del mondo, tra cui la Nuova Zelanda, l'Australia e la Norvegia. Anche in questo caso, la percentuale complessiva dei casi positivi era abbastanza bassa e Cosbey suggeriva che ciò poteva essere dovuta al fatto che i cittadini dell'Irlanda del Nord coinvolti nello studio erano maggiormente consapevoli dei pericoli connessi all'uso di tali farmaci per la guida. Uno studio norvegese condotto da Gjerde et al (1988) ha comparato il tasso di arresti plurimi in 50 soggetti fermati per guida in stato di ebbrezza trovati positivi anche per la presenza di livelli ematici apprezzabili di farmaci. Di questi soggetti, 32 presentavano concentrazioni elevate di diazepam e 16 erano stati arrestati più volte nel corso di un periodo di tre anni dall'inizio dello studio. Per contro, il tasso di nuovi arresti nei guidatori positivi alle amfetamine era risultato decisamente minore. Nel caso dell'alcol, i dati corrispondenti erano predicibilmente maggiori del 20%. L'elevata frequenza dell'uso di diazepam nei soggetti arrestati più volte per guida in stato di ebbrezza suggerisce l'utilità dei test di screening per le benzodiazepine in tali individui. Esaminando 492 casi registrati nel database della "Canadian Society of Forensic scientists", Peel e Jeffrey (1990) hanno evidenziato la bassa frequenza di uso di farmaci in Canada. Gli autori hanno attribuito questa apparente sottorappresentazione dei dati al fatto che le leggi vigenti nel Paese non permettono alle forze dell'ordine di sottoporre a screening per la ricerca di farmaci i guidatori sospetti. In Norvegia, al contrario, Christopherson et al (1992), esaminando 1514 campioni di sangue provenienti da guidatori sospettati di far uso di sostanze e per questa ragione sottoposti a fermo, hanno messo in evidenza che, nella maggior parte dei casi, erano presenti tracce evidenti di benzodiazepine. Era inoltre comune la presenza di concentrazioni ematiche decisamente al di sopra dei livelli terapeutici di solito utilizzati, nonché la tendenza ad un uso contemporaneo di più farmaci psicotropici. Gli autori concludevano che, almeno in Norvegia, le benzodiazepine giocavano un ruolo certamente maggiore nella genesi degli incidenti stradali rispetto all'uso di amfetamine, sebbene entrambi i farmaci fossero quelli più frequentemente individuati nel corso degli screening tossicologici sui guidatori.

In un'analisi su 2852 campioni ematici prelevati da vittime di incidenti stradali nell'ambito di uno studio condotto dal "Benzodiazepine/Driving

Collaborative Group" (1993), è stato messo in evidenza che l'8% di questi conteneva livelli apprezzabili di benzodiazepine. Quando veniva preso in considerazione anche il contributo o meno dell'alcol nella genesi dell'incidente stradale, non sono state comunque evidenziate differenze significative nell'ambito del gruppo dei guidatori responsabili dell'evento accidentale rispetto a quelli che non avevano causato l'incidente. Gli autori hanno concluso che l'alcol sembrava essere un fattore di rischio assai più importante dell'uso di benzodiazepine. Per contro, Currie et al (1995), in uno studio condotto su 229 campioni ematici prelevati da soggetti coinvolti in incidenti stradali, hanno messo in evidenza che la presenza di livelli ematici di farmaci antidepressivi triciclici e di benzodiazepine era più frequentemente riscontrata nei guidatori responsabili dell'incidente stradale (n=48), rispetto agli autisti incolpevoli dell'evento accidentale (n=15). Tuttavia, le dimensioni del campione studiato erano troppo modeste per poter trarre conclusioni valide relativamente alla presenza di un evidente nesso di causalità. Uno studio condotto in Svizzera da Ulrich (1994) ha preso in esame 1000 campioni ematici provenienti da un gruppo di guidatori sottoposti a test per la ricerca dell'alcol e ha messo in evidenza che in 42 casi erano presenti tracce evidenti di benzodiazepine E (soprattutto diazepam ed oxazepam). Inoltre, 35 campioni presentavano livelli alcolici superiori ai livelli consentiti per legge (0.8 g/L). L'analisi ulteriore dei campioni positivi ha permesso di appurare, in 4 casi, la presenza di livelli plasmatici assai elevati di benzodiazepine, in 7 casi la presenza di livelli elevati, in 26 soggetti concentrazioni moderate e bassi livelli ematici in 10 casi.

In uno studio canadese, Mercer e Jeffery (1995) hanno analizzato 227 campioni ematici ed hanno concluso che, a parte l'alcol, anche altre sostanze farmacologiche attive sul SNC erano correlate alla genesi di incidenti stradali gravi e mortali. Solo nel 9% dei casi erano riscontrabili esclusivamente livelli ematici di farmaci psicoattivi e, di questi, il diazepam era uno di quelli più frequentemente riscontrabile, oltre al THC ed alla cocaina. Sebbene anche in tale caso le dimensioni del campione studiato fossero modeste i dati sono sembrati generalmente in linea con quelli di altri studi correlati. Uno studio finlandese condotto da Lillsunde et al (1996) ha messo in evidenza che l'utilizzo delle benzodiazepine nei soggetti coinvolti in incidenti stradali era risultato quello più frequente, sia nel corso di un'indagine condotta dagli autori nel 1979 (n=298; 6%), sia durante uno studio analogo condotto nel 1993 (n=332; 22.9%). Nell'ambito del primo studio non erano stati registrati casi positivi per la presenza di amfetamine, presenza questa che era divenuta evidente (2.7%) nell'ambito del secondo studio, condotto dagli stessi autori successivamente. Gli autori hanno affermato anche che l'uso di alcol era corresponsabile, nella maggioranza dei casi, della ridotta capacità di guida che aveva condotto all'incidente stradale. Sebbene fosse evidente che in Finlandia era andato aumentando l'uso di farmaci alla guida, non è stato possibile determinare con tale studio il contributo relativo alla genesi dell'incidente prodotto dalle singole sostanze coinvolte. Come è stato possibile osservare, i risultati degli studi epidemiologici che hanno preso in esame l'uso di benzodiazepine nell'ambito

degli individui coinvolti in incidenti stradali sono generalmente assai poco concludenti. Ciò sembra riflettere, da un lato le differenze esistenti relativamente agli effetti esercitati dai farmaci a lunga durata d'azione (a lunga emivita) rispetto a quelli dotati di una durata d'azione minore (ad emivita breve), dall'altro la variabilità relativa alla durata stessa del trattamento o dell'uso di tali farmaci. Al fine di studiare proprio tali problematiche connesse, Hemmelgarn et al (1997) hanno preso in esame 5579 campioni ematici appartenenti ad un gruppo di soggetti anziani residenti in Canada in un periodo di tempo compreso tra il 1990 ed il 1993 che hanno comparato con i dati provenienti da un gruppo di 10 casi utilizzati come controllo. Gli autori hanno messo in evidenza un aumento del tasso di incidenti stradali entro la prima settimana dall'utilizzo di benzodiazepine a lunga emivita (rate ratio 1.45), mentre tale rapporto, nel caso di un uso continuato di lunga durata, risultava minore, anche se ancora significativo (1.26). Per contro, non si evidenziava alcun aumento del rischio di incorrere nell'incidente dopo l'inizio del trattamento con benzodiazepine a breve emivita (1.04) o in seguito ad un uso prolungato di tali farmaci (0.91). Gli autori hanno concluso che, mentre non era evidenziabile alcun aumento sostanziale del rischio di incidenti stradali con l'uso di benzodiazepine a breve emivita, tale rischio aumentava nel caso di brevi o prolungate esposizioni a benzodiazepine dotate di una lunga durata d'azione.

Antistaminici: studi sperimentali

Nel 1979, Nicholson ha comparato l'effetto di formulazioni a lento rilascio di antistaminici che meno frequentemente erano responsabili della comparsa di effetti sedativi diurni se somministrati la sera precedente. Nel sesso femminile, l'autore ha messo in evidenza che l'uso di triprolidina idrocloruro (2.5 mg) induceva effetti immediati a carico della coordinazione visuo-motoria che persistevano per 3 ore, mentre una dose di 10 mg di una formulazione a lento rilascio era in grado di ridurre tale performance per un periodo di tempo variabile compreso tra 1.5 e 5 ore. La bromofeniramina maleato (4 mg) ha dimostrato di ridurre le performance solo per un arco temporale di 1.5 ore. Per entrambi i farmaci il pieno recupero della capacità di guida era possibile a distanza di qualche ora dalla loro somministrazione. Nicholson e Stone (1982b) e Nicholson et al (1982) hanno messo in evidenza anche che l'uso di terfenadina (60mg) e di astemizolo (10 e 20mg) non sembrava associarsi ad alterazioni evidenti nell'espletamento di compiti di carattere psicomotorio, come la valutazione dell'acuità visiva dinamica, ma anche in questo caso l'uso di triprolidina idrocloruro era in grado di influire negativamente su tale performance. Nicholson e Stone (1982b) hanno inoltre preso in esame l'effetto della mequitazina, un antagonista dei recettori H1 dell'istamina, ampiamente utilizzato nel trattamento degli stati allergici, sulla capacità di acuità visiva dinamica e di sostituzione simbolica. La mequitazina somministrata ai comuni dosaggi terapeutici (5 mg) produceva effetti minimi su tali capacità, sebbe-

ne si evidenziassero segni di una qualche alterazione a distanza di qualche ora dalla sua somministrazione a dosaggi doppi (10 mg). Betts et al (1984) hanno condotto uno studio randomizzato e controllato con placebo che ha preso in esame l'effetto di due farmaci antistaminici (la triprolidina attiva a livello centrale e la terfenadina attiva a livello periferico) su un compito consistente in una prova di guida reale, utilizzando esclusivamente soggetti di sesso femminile. Lo studio ha messo in evidenza che solo la triprolidina era in grado di ridurre in modo significativo le performance di guida. Gli autori concludevano, pertanto, che i guidatori che utilizzavano gli antistaminici dovevano evitare l'uso di prodotti dotati di un'azione centrale. Tuttavia, Bhatti (1989) ha messo in luce che l'uso della terfenadina sembrava in grado di indurre effetti negativi sulla capacità di svolgere compiti psicomotori connessi alla guida con modalità dose-dipendente, visto che solo i dosaggi di 240 mg erano in grado di indurre alterazioni a carico della capacità di guida rispetto a dosaggi compresi tra i 60 ed i 120 mg. de Gier et al (1986) hanno studiato un gruppo di 12 volontari sani di sesso maschile nell'ambito di un contesto di guida reale e mediante test di valutazione psicomotoria sia a tempo zero che dopo 11 giorni di terapia con l'utilizzo di un placebo o di astemizolo alle dosi di 10 mg x 3/die per 10 giorni. Il test di guida era rappresentato da un percorso di circa 60 km di lunghezza che durava circa 90 minuti. Le abilità cognitive e comportamentali sono state valutate in base ad una scala semiquantitativa che andava da "soddisfacente" ad "insufficiente". I test psicomotori consistevano nell'esecuzione di due compiti relativi alle capacità attentive. Lo studio non ha messo in evidenza differenze significative nell'ambito dei due gruppi studiati sui risultati del test di guida condotto 11 giorni dopo la prima somministrazione del farmaco. I test di laboratorio hanno rivelato l'esistenza di un lieve miglioramento nel gruppo di soggetti trattato con astemizolo, ma quest'ultimo non era significativo. Gli autori hanno concluso che l'uso subcronico di astemizolo a regimi terapeutici di 10 mg x 3/die per 7 giorni, seguito dalla somministrazione di soli 10 mg/die per i restanti 3 giorni, non alterava negativamente le performance valutate mediante l'esecuzione di un test di guida reale o di test psicomotori. O'Hanlon (1988) ha dimostrato che la terfenadina (un antistaminico non dotato di effetti sedativi) non influenzava negativamente la capacità di guida, rispetto ai controlli trattati con placebo. Né l'uso della terfenadina, né quello della loratidina (un altro farmaco affine non dotato di effetti sedativi) erano in grado di potenziare gli effetti collaterali dell'alcol sulle capacità di guida degli soggetti studiati. Risultati simili sono stati ottenuti con l'utilizzo della cetirizina. Gengo e Manning (1990) hanno preso in esame gli effetti centrali della cetirizina sulle performance psicomotorie ed hanno messo in evidenza che la cetirizina (20 mg) era in grado di indurre solo alterazioni minime nei risultati ottenuti mediante l'impiego di vari test. Brookhuis et al (1993) hanno studiato, in 15 soggetti, gli effetti di un antistaminico di sintesi recente, l'ebastina, somministrato alle dosi di 10, 20 e 30 mg, rispetto alla triprolidina (10 mg) usato come farmaco di confronto sulle performance di guida reale. I dati così ottenuti hanno permesso di dimostrare che l'ebastina non era

in grado di determinare alterazioni della capacità di guida in situazioni reali, sia a tempo zero che dopo 5 giorni di terapia. Al contrario, la triprolidina (10 mg) aumentava significativamente la tendenza dei guidatori a sbandare o a compiere rapidamente manovre di guida rispetto ai soggetti di controllo trattati con placebo. Pertanto l'ebastina può essere considerata relativamente sicura per la guida a dosaggi di 30 mg, mentre la triprolidina è probabilmente causa di alterazioni delle capacità di guida. In una recente rassegna sugli studi internazionali che comparavano gli effetti sia dei farmaci antistaminici "sedativi" (triprolidina, difenidramina e clemastina), sia di quelli "non sedativi" (terfenadina, loratadina, cetirizina, acrivastina, mizolastina ed ebastina) sulle capacità di guida reale, O'Hanlon e Ramaekers (1995) hanno messo in evidenza uno spettro di risultati che suggeriscono che alcuni di questi nuovi farmaci possono sia favorire che alterare le performance in modo dose-dipendente. Sono stati inoltre esaminati da Patat et al (1995) gli effetti della mizolastina (10mg) e della cetirizina (10mg) associate ad alcol (BAC 0.7g/L) in 18 volontari sani di sesso maschile. L'alcol ha indotto alterazioni a carico sia delle capacità di guida reale, sia di quelle realizzate con l'utilizzo di un simulatore, oltre ai test di valutazione dell'attenzione divisa e di tracciamento adattativi, persino dopo 5.5 ore dalla loro somministrazione. Gli altri farmaci non sembrano alterare l'abilità di guida o l'arousal, ma sembrano alterare i compiti che richiedono la capacità di attenzione divisa dopo 6 ore. Inoltre, dopo 7.5 ore, la mizolastina è stata in grado di alterare la capacità di guidare seguendo tracce visive, mentre la cetirizina ha determinato le medesime alterazioni negli stessi compiti a distanza di 1.3-7.5 ore dalla prima somministrazione. Tali autori non sono stati in grado, tuttavia, di evidenziare interazioni collaterali tra antistaminici ed alcol.

Studi di campo con l'utilizzo degli antistaminici

Starmer (1985) ha affermato che gli antistaminici sono di rado considerati fattori causali nella genesi degli incidenti stradali (sebbene questo possa essere dovuto a mancanza di dati). Certamente ciò è la conseguenza della rarità degli studi di campo dedicati alla ricerca dei livelli ematici di tali farmaci nelle vittime della strada. Teo (1975), in Australia, ha messo in evidenza che il 25% di soggetti deceduti sulla strada presentava un'alcolemia positiva e, di questi, il 5.4% lo era anche per l'uso di antistaminici. In uno studio canadese, Cimbura et al (1980) hanno messo in evidenza la presenza di antistaminici nel 2.1% dei campioni ematici prelevati da un campione di guidatori dell'Ontario, sebbene la maggioranza di questi presentasse una combinazione di differenti farmaci. In uno studio dell' U.S. National Transportation Safety Board (1990) su 168 autotrasportatori deceduti sulla strada a causa di incidenti, la presenza di antistaminici è stata rilevata in uno solo dei soggetti studiati. Questa mancanza di rischio associata all'uso di antistaminici è stata anche riportata da Ray et al (1992). Tali autori hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo su un gruppo di guidatori del Tennessee di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, per cal-

colare il rischio di incidente relativo all'uso di 4 classi farmacologiche psicoattive, compresi gli antistaminici. Lo studio ha dimostrato che l'aumento di rischio non era associato all'uso di antistaminici, ma era evidente nel gruppo trattato con benzodiazepine e antidepressivi triciclici. Non era possibile attribuire tali risultati agli effetti confondenti dell'uso di alcol o della frequenza di guida.

Antidepressivi: studi sperimentali

Louwerens et al (1983) hanno preso in esame gli effetti acuti dell'oxaprotilina (25mg, tre volte al giorno), della mianserina (10 mg, tre volte al giorno), della doxepina (25 mg, tre volte al giorno) e del placebo su venti maschi sani sottoposti ad un test di guida su un circuito della lunghezza di 100 km in situazioni di traffico normale. Gli autori hanno osservato che l'amitriptilina e la mianserina alteravano il controllo della posizione laterale e della velocità. Anche la doxepina alterava lievemente la posizione laterale, ma non il controllo della velocità. L'oxaprotilina non causava alcuna alterazione. Pertanto, i risultati hanno suggerito che l'amitriptilina e la mianserina, in particolare, alterano la capacità di guida. Dati ulteriori sono rappresentati dal fatto che metà dei test condotti con l'utilizzo dell'amitriptilina non sono stati terminati, a causa degli evidenti effetti deleteri esercitati da tale farmaco. In generale, i risultati sembrano essere comparabili a quelli ottenuti da studi precedenti i quali hanno dimostrato che questi farmaci triciclici sono in grado di determinare effetti negativi in chi guida. Inoltre, Brookhuis et al. (1986) hanno confermato i medesimi risultati per le stesse sostanze, dosaggi e condizioni di utilizzo mediante l'esecuzione di un EEG a densità energetica. Gli autori hanno messo in evidenza che la mianserina, l'amitriptilina e la doxepina aumentano l'ampiezza delle onde teta, o dell'attività alfa e teta, mentre l'oxaprotilina non sembra, al riguardo, differire dal placebo. Tuttavia, gli autori hanno ammesso che l'utilizzo di tali farmaci in soggetti sani, valutati il primo giorno di trattamento, non permetteva di generalizzare tali risultati ai pazienti reali sottoposti a cicli terapeutici più prolungati e che, pertanto, risentivano meno degli effetti farmacologici. In due esperimenti, Gerhard ed Hobi (1984) hanno studiato l'effetto di alcuni antidepressivi sulle capacità psicomotorie di pazienti affetti da depressione. Nel primo, sono stati arruolati nello studio 20 pazienti sottoposti ad un regime terapeutico con maprotilina (150mg/die), litio, dibenzepina (720mg/die), oppure con due farmaci antidepressivi in sequenza, confrontandoli con un gruppo di controllo costituito da 32 soggetti sani. I compiti assegnati erano rappresentati dal *choice reaction time test* e dal test sull'attenzione semplice/divisa. I test sono stati somministrati a tempo zero (T0) ed a distanza di due mesi (T1). Gli autori hanno evidenziato che i tempi di esecuzione del *choice reaction time test* erano significativamente più lunghi nei soggetti trattati rispetto ai controlli sia a T0 che a T1. Rispetto al test sull'attenzione divisa, le differenze tra gruppi sono risultate solo debolmente significative, ma i risultati sembravano migliorare lievemente nel confronto tra le due

prove. Nel secondo esperimento condotto utilizzando i medesimi test visti in precedenza, 7 pazienti ospedalizzati affetti da depressione ed ansia, trattati con amitriptilina, sono stati confrontati con 7 soggetti sani di controllo. Lo studio prevedeva tre prove complessive effettuate a tempo zero, una settimana dopo e nel momento del passaggio al regime terapeutico di mantenimento, poco prima o poco dopo la dimissione del paziente. Relativamente al test dell'attenzione divisa, sia i pazienti che i controlli presentavano un lieve miglioramento progressivo nell'arco delle tre prove (benché questo fosse meno apprezzabile nel gruppo dei pazienti), mentre nel *choice reaction time test* i pazienti hanno mostrato nella terza prova un deficit significativo rispetto ai controlli. Complessivamente, comunque, prendendo in considerazione entrambi gli esperimenti, i pazienti hanno mostrato nel progredire dello studio un lieve miglioramento, sebbene rispetto ai controlli i loro risultati fossero tendenzialmente peggiori. Gli autori hanno concluso che i deficit erano abbastanza lievi, tanto da non impedire ai pazienti di guidare. Linnoila e Seppala (1985), prendendo in rassegna la letteratura internazionale, hanno messo in evidenza che gli studi che prendono in considerazione volontari sani e che utilizzano solo farmaci somministrati in dosaggio singolo sembrano dimostrare che, all'aumentare dell'effetto sedativo del farmaco, si determini un deterioramento progressivo delle performance. Inoltre, risulta evidente che in fase acuta il dosaggio dei farmaci anti-depressivi si correla positivamente al grado di alterazione documentabile. Gli autori hanno provveduto inoltre ad ordinare per ranghi in modo decrescente i farmaci appartenenti a tale classe farmacologica, in base ai loro effetti negativi sulle performance di guida. La lista ordinata risultante è la seguente: amitriptilina, imipramina, mianserina, viloxazina, amoxapina, desipramina, doxepina, nomifensina, nortriptilina e zimelidina. Quando nei soggetti sani veniva valutata la risposta degli individui ad un utilizzo cronico, diveniva sempre più evidenziabile la comparsa della tolleranza agli effetti del farmaco, sebbene questo fosse meno rilevante nel caso del litio (Judd, 1979). Nei soggetti realmente affetti da depressione, Seppala e Linnoila (1980) hanno messo in evidenza che l'alterazione dell'abilità e gli effetti sedativi duravano esclusivamente nei primi giorni del trattamento. Ciò risultava vero anche nel caso del litio (Linnoila e Seppala, 1985). Gerhard ed Hobi (1986) hanno notato che l'alterazione della performance psicomotoria era evidenziabile dopo somministrazione di una singola dose di nortriptilina, imipramina e viloxazina, sebbene i farmaci meno sedativi come la viloxazina e la doxepina, provocassero alterazioni minori su alcuni compiti specifici, come la capacità attentiva, la vigilanza e l'apprendimento, rispetto a farmaci più sedativi come l'amitriptilina. Hindmarch, Harrison e Shillingford (1988) hanno preso in esame, in 10 individui sani di sesso femminile, l'effetto della somministrazione di lofepramina (70mg), di lofepramina (140mg), di nomifensina (100mg) e di amitriptilina (50mg) rispetto ad un gruppo di 35 soggetti di controllo trattati con placebo (somministrati tutti ad intervalli di una settimana) sulla performance psicomotoria. Anche in tal caso l'amitriptilina ha determinato, come atteso, i maggiori effetti sedativi. Tuttavia, la lofepramina

(70mg e 140mg) ed la nomifensina (100mg) si sono dimostrate non in grado di determinare un'alterazione evidente della capacità di espletare normalmente i test utilizzati. Ramaekers et al (1992) hanno studiato 17 soggetti sani, somministrando moclobemide o mianserina per 8 giorni e valutandone la risposta mediante l'uso di test psicomotori. Gli autori hanno evidenziato che, mentre la moclobemide non esercitava alcuna alterazione nei risultati dei test, ciò non era vero nel caso della mianserina, il cui utilizzo si associava alla comparsa di alterazioni misurabili, tra cui un'alterata capacità dei soggetti di seguire tracce visive ed una complessivamente ridotta capacità di guida. Gli autori hanno attribuito tali effetti primariamente agli effetti sedativi del farmaco. Herberg (1994) ha comparato l'effetto della paroxetina (20mg/die), della doxepine (50mg x 2/ die) o del placebo, tutti somministrati per un periodo di 3 settimane. Dopo 20 giorni, è stato fatto bere alcol ai soggetti partecipanti allo studio (BAC 0.05%). A 60 soggetti di ambo i sessi sono stati somministrati 7 differenti test, come il test di orientamento visivo, di concentrazione forzata, di valutazione del tempo di reazione semplice, il *choice reaction time test*, il test di capacità di reazione sotto stress, di vigilanza e di coordinazione motoria. Lo studio ha messo in evidenza che la paroxetina non era in grado di alterare minimamente la performance dei soggetti trattati, mentre la doxepina induceva una riduzione della vigilanza, della capacità di concentrazione, della coordinazione motoria e del tempo di reazione semplice. Robbe e O'Hanlon (1995) hanno preso in esame, in 16 soggetti sani, gli effetti acuti e subcronici della paroxetina (20 e 40mg), dell'amitriptilina (75mg/die – utilizzato come controllo attivo) e del placebo sulla capacità di guida in situazioni reali e sulla performance psicomotoria. Mentre l'amitriptilina esercitava, come atteso, effetti sedativi e di riduzione delle capacità di guida (benché questi recedessero all'ottavo giorno di somministrazione), la paroxetina al comune dosaggio terapeutico (20 mg) non mostrava di possedere tali effetti collaterali. Dosaggi di 40 mg di paroxetina non esercitavano effetti evidenti sulla capacità dei soggetti di seguire tracce visive ma erano comunque in grado di alterare, in modo persistente, la risposta dei soggetti relativamente ad altri test di tipo psicomotorio. Vanlaar et al (1992) hanno studiato 2 gruppi di pazienti ambulatoriali affetti da ansia trattati con buspirone (5mg, 3 volte al giorno, per la prima settimana, 20mg/die successivamente) o con diazepam (5mg, 3 volte al giorno, per l'intera durata dello studio). Il test di guida consisteva in una prova su strada di 100 km ed ai soggetti era richiesto di viaggiare mantenendo una velocità costante ed una posizione stabilmente laterale. Mentre i farmaci erano entrambi in grado di ridurre i sintomi dell'ansia, solo nel caso del diazepam era evidenziabile una ridotta capacità dei soggetti di mantenere la posizione laterale nelle prime 3 settimane di trattamento, ma non alla quarta settimana; relativamente al controllo della velocità, il farmaco in oggetto era in grado di influenzarlo solo nel corso della prima settimana. Ciò sembra chiaramente indicare che gli effetti di alterazione delle performance di guida tendono a diminuire con la durata del trattamento. Vanlaar et al (1995) hanno esaminato anche l'effetto sulle performance di guida reale di un relativamente recente farmaco

antidepressivo, il nefazodone (100 e 200 mg, due volte al giorno), il triciclico imipramina (50mg, due volte al giorno), rispetto al placebo, in 24 volontari sani. Gli autori hanno messo in evidenza che il farmaco di riferimento, l'imipramina, alterava la capacità di tenere la posizione laterale dopo una dose singola, ma tale effetto diminuiva con dosaggi ripetuti. Minori alterazioni si notavano anche ai test psicomotori il primo ed il settimo giorno dall'inizio della somministrazione del farmaco. Per contro, i dosaggi singoli di nefazodone (ad entrambi le dosi) non esercitavano alterazioni a carico della capacità di guida (in realtà era presente un miglioramento delle performance), né producevano alterazioni a carico dei test psicomotori. Con dosaggi ripetuti, il nefazodone (solo alle dosi di 200 mg) produceva una lieve alterazione della capacità di controllo della posizione laterale ed un'alterazione dose-dipendente delle funzioni cognitive e della memoria. Nessun farmaco sembrava determinare una sonnolenza diurna.

Studi di campo con l'utilizzo degli antidepressivi

Escludendo i problemi menzionati in precedenza, associati agli studi epidemiologici, esiste qualche studio che ha dimostrato che il numero di vittime di incidenti risultati positivi all'uso di antidepressivi era significativamente maggiore dell'atteso (Linnoila e Seppala, 1985). Jick et al. (1981) hanno preso in esame 244 soggetti ospedalizzati a causa di ferite riportate nel corso di incidenti ed hanno osservato che l'uso degli antidepressivi risultava simile sia nei guidatori "responsabili" e non, sia tra i trasportati. L'incidenza era in questi gruppi solo lievemente maggiore rispetto alla più ampia popolazione di guidatori. Gli autori hanno suggerito che i risultati sembravano essere la conseguenza del fatto che le persone prendevano seriamente in considerazione le avvertenze presenti nelle confezioni dei farmaci. Alvarez et al (1992) hanno analizzato 675 questionari somministrati a guidatori spagnoli ed hanno messo in evidenza che questi, nel 3.4% dei casi, utilizzavano tranquillanti. Ray et al. (1992) hanno condotto uno studio retrospettivo su guidatori anziani del Tennessee. Gli autori hanno affermato che esisteva un aumento del rischio esclusivamente nel caso di assunzione di benzodiazepine (rischio relativo = 1.5) e di antidepressivi ciclici (rischio relativo = 2.2). Per entrambi questi farmaci, il rischio relativo aumentava all'aumentare delle dosi, specie ad alti dosaggi (2.4 per dosi uguali o maggiori di 20mg di diazepam e 5.5 per 125mg di amitriptilina). Analisi ulteriori hanno anche rilevato che questi risultati non erano alterati dalla presenza di alcol. Anche Ray et al (1992) hanno dimostrato che i pazienti che assumono amitriptilina alle dosi di 125mg/die sono probabilmente coinvolti 6 volte di più in un incidente stradale rispetto ai pazienti che assumono altri farmaci. Currie et al (1995) hanno analizzato 229 campioni di sangue prelevati a guidatori responsabili e non di un incidente stradale. Essi hanno messo in evidenza l'esistenza di un'incidenza maggiore d'uso di antidepressivi triciclici e di benzodiazepine nel gruppo dei guidatori responsabili, rispetto a quello dei non responsabili. Una prevalenza similmen-

te elevata è stata segnalata da Deveaux et al (1996). Essi hanno condotto uno studio prospettico su 103 guidatori e pedoni feriti mortalmente in Francia. Del 29% degli incidenti mortali studiati, la metà circa risultava positiva per uso di antidepressivi. Per contro, Logan e Schwilke (1996), analizzando campioni di sangue e di urina prelevati da autisti feriti mortalmente nello Stato di Washington, hanno evidenziato che, sebbene gli antidepressivi non fossero rappresentati così tanto frequentemente, era presente un trend, per il loro uso, che si associava alla presenza di BAC elevati e l'età prevalente era di 45 anni o più.

Conclusioni

Gli incidenti stradali, con i loro ingenti costi sociali, costituiscono uno dei tanti problemi della società. Alla loro origine stanno numerose cause tra le quali, non ultime, troviamo l'errore umano e l'imprudenza. Considerando che milioni di automobilisti percorrono ogni giorno le strade italiane e che molti di loro assumono farmaci, ci si può rendere conto delle dimensioni reali del problema. Ovviamente risultano più esposti al rischio di incidenti stradali coloro che guidano per professione (camionisti, autisti di mezzi pubblici), quanti rimangono per molte ore al volante (es. i rappresentanti di commercio) ma anche coloro che, nei periodi di ferie, si sottopongono a lunghissimi ed estenuanti viaggi in condizioni di traffico intenso. Non ultimi coloro e sono molti, che si muovono giornalmente a bordo dei propri veicoli motorizzati nel traffico cittadino sempre più convulso. Conoscere meglio questo problema significa poter dare loro informazioni e suggerimenti adeguati, rafforzare quando è il caso raccomandazioni già impartite, nella speranza di contribuire a prevenire molti degli incidenti stradali che annualmente si verificano nel nostro Paese.

BIBLIOGRAFIA

- DE GIER JJ, (1993): Driving licences and known use of licit or illicit drugs. Study conducted with support of the Directorate General for Transport of the Commission of the European Communities. The Institute for Human Psychopharmacology, The Netherlands.
AA Report 1997.
- SIVAK M (1997): Recent psychological literature on driving behaviour: what, where, and by whom? *Applied Psychology: an International Review* 46, (3), 303-310.
- KLEBELSBERG, D. (1988). Drugs and Traffic Safety, some basic reflections. *IATSS Research*. 12(1), 24-32.
- HILDEGARD G, BERGHAUS G (1998): Impairment of driving ability by medicines - metaanalysis of epidemiological studies. *Proceedings of the International Congress "Road Safety in Europe"*.
- AUGSBURGER M, RIVIER L (1997): Drugs and alcohol among suspected impaired drivers in Canton de Vaud. *Forensic Science International* 85 (2), 95-104.
- SMART RB (1974): Marijuana and driving risk among college students. *Journal of Safety Research*. 6, 155-291.
- BENZODIAZEPINES/DRIVING COLLABORATIVE GROUP, (1993): Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug and Alcohol Dependence* 33, 19-22.
- JUDD LL (1985): The effect of antipsychotic drugs on driving and driving related psychomotor func-

- tions. *Accid Anal Prev* 17(4), 319-22.
- COSBEY SH (1986): Drugs and the impaired driver in Northern Ireland: An analytical survey. *Forensic Science International* 32, 245-258.
- DE GIER JJ, HART BJ, NELEMANS FA, BERGMAN H (1981). Psychomotor performance and real driving performance of outpatients receiving diazepam. *Psychopharmacology* 73, 340-344.
- BETTS T, BIRTLE J (1982): Effect of two hypnotic drugs on actual driving performance next morning. *British Medical Journal* 285, 6345, 852.
- HARRISON C, SUBHAN Z., HINDMARCH I (1985a). Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp Clin Res.* 11(12), 823-9.
- LAURELL H, TORNROS J (1986): The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol.* 58(3), 182-6.
- DE GIER JJ, UIJPENS L, ELEMANS FA (1986): The effects of astemizole on actual car driving and psychomotor performance. In: 'Drugs and Driving', O'Hanlon, J.F. and de Gier, J.J. (Eds.). London: Taylor and Francis. pp.271-282.
- MOSER L (1990): Effect of flutoprazepam on skills essential for driving motor vehicles. *Arzneimittelforschung* 40, 5, 533-5.
- O'HANLON JF, VERMEEREN A, UTERWIJK MM, VAN VEGGEL LM, SWIJGMAN HF (1995): Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardised test. An integration of three studies. *Neuropsychobiology.* 31, 2, 81-8.
- ASOH T, UCHIUMI M, MURASAKI M (1995): The effects of tandospirone and diazepam on actual driving performance. Proceedings of the 13th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (T.95) NHMRC Road Accident Research Unit, The University of Adelaide, Australia, 5005.
- SMILEY AM, MOSKOWITZ H (1986): Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control. *Am J Med* 80(3B), 22-9.
- KOZENA L, FRANTIK E, HORVATH M (1995): Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines. *Psychopharmacology* 119, 1, 39-45.
- SKEGG DCG (1979): Minor tranquillisers and road accidents. *British Medical Journal* 1, 917-919.
- HONKANEN R, ERTAMA L, LINNOILA M, ALAHA A, LUKKARI I, KARLSSON M, IVILUOTO O, PURO M (1980): Role of drugs in traffic accidents. *British Medical Journal* 281, 1309-1313.
- WORM K, CHRISTENSEN H, STEENTOF A (1985): Diazepam in blood of Danish drivers: Occurrence as shown by gas-liquid chromatographic assay following radioreceptor screening. *Forensic Science Society.* 25, 407-413.
- GJERDE H, BJORNEBOE A, BJORNEBOE GE, BUGGE A, DEVRON CA, MORLAND J (1988): A three-year prospective study of rearrests for driving under the influence of alcohol or drugs. *Accident Analysis and Prevention* 20, 1, 53-57.
- PEEL HW, JEFFREY WK (1990): A report on the incidence of drugs and driving in Canada. *Canadian Society of Forensic Science Journal* 23, 2&3.
- CHRISTOPHERSEN AS, GJERDE H, MORLAND J (1992): Benzodiazepines, THC and drugged driving in Norway. In: H.D. Utzelmann., G. Berghaus. and G. Kroj (Eds.) *Proceedings in Alcohol, Drugs and Traffic Safety.* T92 Cologne. p.1082-1087.
- CURRIE D, HASHEMI K, FOTHERGILL J, FINDLAY A, HARRIS A, HINDMARCH I (1995): The use of anti-depressants and benzodiazepines in the perpetrators and victims of accidents. *Occupational Medicine* 45, 6, 323-325.
- ULRICH L (1994): Benzodiazepines in blood samples of alcohol intoxicated drivers. *Blutalkohol* 31(3), 165-77.
- MERCER GW, JEFFERY WK (1995): Alcohol, drugs and impairment in fatal traffic accidents in British Columbia. *Accident Analysis and Prevention* 27, 3, 335-343.
- LILLSUNDE P, MICHELSON L, FORSSTROMT, KORTE T, SCHULTZ E, ARINIEMI K, PORTMAN M, SIHVONEN MJ, SEPPALA T (1996): Comprehensive drug screening in blood for detecting abused drugs or drugs potentially hazardous for traffic safety. *Forensic Science International* 77, 3, 191-210.
- HEMMELGARN B, SUISSA S, HUANG A, BOIVIN JF, PINARD G (1997): Benzodiazepine use and

- the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 278, 1, 27-31.
- NICHOLSON AN (1979): Effect of the antihistamines, brompheniramine maleate and triprolidine hydrochloride, on performance in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 8, 321.
- NICHOLSON AN, STONE BM (1982b): Performance studies with the H1-histamine receptor antagonists, astemizole and terfenadine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 13, 199.
- NICHOLSON AN, SMITH PA, SPENCER MB (1982): Antihistamines and visual function: studies on dynamic visual acuity and the pupillary response to light. *British Journal of Clinical Pharmacology* 14, 683.
- BETTS T, MARKMAN D, DEBENHAM S, MORTIBOY D, McKEVITT T (1984): Effects of two antihistamine drugs on actual driving performance. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288(6413), 281-2.
- BHATTI JH (1989): The effects of terfenadine with and without alcohol on an aspect of car driving performance. *Clin Exp Allergy* 19(6), 609-11.
- O'HANLON JF (1988): Antihistamines and driving safety. *Cutis* 42(4A), 10-3.
- GENGO F, MANNING M, (1990): A review of the effects of antihistamines on mental processes related to automobile driving. *J Allergy Clin Immunol* 86(6 Pt 2), 1034-9.
- BROOKHUIS KA, DE VRIES G, DE WAARD D (1993): 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. *British Journal of Clinical Pharmacology* 36, 1, 67-70.
- O'HANLON JF, RAMAEKERS JG (1995): Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-94. *Allergy* 50, 3, 234-42.
- PATAT A, STUBBS D, DUNMORE C, ULLIAC N, SEXTON B, ZIELENIUK I, IRVING A, JONES W (1995): Lack of interaction between two anti-histamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 48, 2, 143-50.
- STARMER G (1985): Antihistamines and highway safety. *Accident Analysis and Prevention* 17(4), 311-7.
- TEO RKC (1975): Alcohol, drugs and traffic accident risk. Traffic accident research unit, N.S.W. Department of Motor Transport, Sydney.
- CIMBURA G, WARREN RA, BENNETT R (1980): Drugs detected in fatally injured drivers and pedestrians in the province of Ontario. Traffic Injury Research Foundation of Canada.
- NATIONAL TRANSPORTATION SAFETY BOARD (USA) (1990): Safety study: fatigue, alcohol, other drugs, and medical factors in fatal-to-the-driver heavy truck crashes (volume 1). PB90-917002 NTSB/SS-90/91
- RAY WA, GURWITZ J, DECKER MD, KENNEDY DL (1992): Medications and the safety of the older driver: is there a basis for concern? *Human Factors* 34, 1, 33-47.
- LINNOILA M, SEPPALA T (1985): Anti-depressants and driving. *Accident Analysis and Prevention* 17, 4, 297-301.
- LOUWERENS JW, BROOKHUIS KJ, O'HANLON JF (1983): Antidepressant effects upon actual driving performance. Traffic Research Center, University of Groningen, The Netherlands, Tech. Rep. VK 83-05.
- BROOKHUIS KA, LOUWERENS JW, O'HANLON JF (1986): EEG energy-density spectra and driving performance under the influence of some antidepressant drugs. In: 'Drugs and Driving', O'Hanlon, J.F. and de Gier, J.J. (Eds.) London: Taylor and Francis. pp.213-220.
- GERHARD U, HOBI V (1984): Cognitive-psychomotor functions with regard to fitness for driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology* 12(1), 39-47.
- SEPPALA T, LINNOILA M (1980): Effects of zimeldine and other antidepressants on skilled performance: A comprehensive review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 68, (S 308), 135-140.
- JUDD LL (1979): Effect of lithium on mood, cognition and personality function in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 36, 860-865.
- HINDMARCH I, HARRISON C, SHILLINGFORD CA (1988): An investigation of the effects of lofepramine, nomifensine, amitensine, amitriptyline and placebo on aspects of memory and psychomotor performance related to car driving. *Int Clin Psychopharmacol* 3(2), 157-65.
- RAMAEKERS JG, SWIJGMAN HF, O'HANLON JF (1992): Effects of Moclobemide and Mianserin on Highway Driving, Psychometric Performance and Subjective Parameters, Relative to Placebo.

- Psychopharmacology 106, S, S62-S67.
- HERBERG KW (1994): Antidepressives and traffic safety. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62 Suppl 1, 24-8.
- ROBBE HW, O'HANLON JF (1995): Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacology* 5, 1, 35-42.
- VANLAAR MW, VOLKERTS ER, VANWILLIGENBURG APP (1992): Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious out-patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 12, 2, 86-95.
- VANLAAR MW, VANWILLIGENBURG APP, VOLKERTS ER (1995): Acute and Subchronic effects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and daytime sleepiness in healthy adult and elderly subjects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15, 1, 30-40.
- JICK H, HUNTER JR, DINAN BJ, MADSEN S, STERGACHIS A (1981): Sedating drugs and automobile accidents leading to hospitalization. *American Journal of Public Health* 71, 12, 1399-1400.
- ALVAREZ FJ, PRADA R, DEL RIO C (1992): Drugs and alcohol consumption amongst Spanish drivers. *Forensic Science International* 53, 221-225.
- ALVAREZ FJ, PRADA R, DEL RIO MC (1992): Patterns of drug consumption among Spanish drivers. *Therapie* 47, 1, 63-6.
- DEVEAUX M, PRANGERE T, MARSON JC, GOLDSTEIN P, GOSSET D (1996): The incidence of psychotropic drugs, opiates, and alcohol in fatally injured drivers: A prospective study in northern France. *Journal of Analytical Toxicology* 20, 74.
- LOGAN BK, SCHWILKE EW (1996): Drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *Journal of Forensic Sciences* 41, 3, 505-510.