

# 药物与道路交通事故的相关性：一项基于FAERS数据库的探索性研究

谭 历<sup>1</sup>, 苏 立<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属巴南医院, 重庆

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

## 摘 要

目的: 减少道路交通事故(RTAs)是维护公共卫生的重大挑战。在众多风险因素中, 药物的影响逐渐引起公众关注, 但该领域研究仍显不足。本研究利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中与RTAs相关的报告, 评估各类药物与RTAs的关联性及其特征。方法: 研究提取了FAERS数据库中2004年第一季度至2023年第三季度由医疗专业人员提交的报告, 并将药物判定为导致RTAs的主要嫌疑因素。通过描述性分析总结人群临床特征, 采用报告比值比(ROR)评估关联性, 运用Weibull形状参数检验评价潜伏时间特征, 并基于性别进行亚组分析。结果: 纳入研究的报告中, 女性比例高于男性。前30种药物的报告量范围为56至517例, ROR值介于0.48至13.26之间。25种药物符合ROR显著性标准, 且潜伏时间特征呈现差异。研究还发现, 男性与女性显著药物列表的ROR前三位药物相同, 但有4种药物在两者列表中均不显著。结论: 本研究基于FAERS数据库提供了与RTAs最常关联的药物清单, 为道路交通、药品监管机构及医疗专业人员提供参考依据。

## 关键词

道路交通事故, 药物警戒, 不良事件, 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库(FAERS数据库), 比例失衡分析

# Association between Medications and Road Traffic Accidents: An Exploratory Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database

Li Tan<sup>1</sup>, Li Su<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 谭历, 苏立. 药物与道路交通事故的相关性: 一项基于 FAERS 数据库的探索性研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1937-1950. DOI: 10.12677/acm.2025.1561934

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Affiliated Banan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 27<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jun. 19<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** Reducing road traffic accidents (RTAs) is a significant challenge in maintaining public health. Among numerous risk factors, the impact of medications has gradually garnered public attention; however, research in this area remains insufficient. This study evaluated the association and characteristics of various medications with RTAs using reports related to RTAs in the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **Methods:** This study extracted reports submitted by medical professionals from FAERS database from Q1 2004 to Q3 2023, and identified medications as the primary suspects leading to RTAs. It summarized the clinical characteristics of the population through descriptive analysis and assessed associations using the reporting odds ratio (ROR). The time-to-onset characteristics were evaluated using the Weibull shape parameter test, and a subgroup analysis based on sex was also conducted. **Results:** Among the reports included in the study, a higher proportion were females than males. For the top 30 medications, the number of reports ranged from 56 to 517, with ROR values ranging from 0.48 to 13.26. Twenty-five medications met the significance criteria according to the ROR and exhibited variations in time-to-onset characteristics. The study also found that the top three medications by ROR value were the same in both the male and female lists of significant medications, with four medications being non-significant in both lists. **Conclusions:** This study provides a list of medications most commonly associated with RTAs based on the FAERS database, offering a reference for road traffic and pharmaceutical regulatory authorities and medical professionals.

## Keywords

Road Traffic Accident, Pharmacovigilance, Adverse Event, FAERS Database, Disproportionality Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

减少道路交通事故(RTAs)仍然是维护公共健康的重要挑战。根据世界卫生组织的统计数据,全球每年约有 120 万人死于 RTAs,使其成为 5~29 岁人群的主要死因,也是所有年龄段人群的第 12 大死因[1]。在 RTAs 的众多风险因素(如超速、饮酒、使用手机和道路基础设施)中,药物的影响逐渐引起了公众的关注。最近的研究证实了药物使用与 RTAs 之间的相关性。例如,澳大利亚的一项研究发现,约 30%的驾驶员死亡与药物使用有关,而非酒精使用[2]。另一项使用法国医疗报销数据库的相关研究发现,处方药物的使用与大量 RTAs 相关[3]。在瑞典, Molero 等人发现涉及加巴喷丁类药物的治疗与 RTAs 的增加有关[4]。先前的研究已证实精神活性药物(尤其是苯二氮草类药物和阿片类药物)会增加 RTAs 的风险[5]-[10]。除精神活性药物外,抗凝剂、非甾体抗炎药、降糖药等其他类型药物的使用也被发现可能增加道路交通事故(RTAs)的发生风险[11]-[13]。不同类型的药物对 RTAs 影响的机制也不尽相同[14]。

与药物使用相关的道路交通事故(RTAs)属于复杂事件, 其影响范围不仅涉及机动车驾驶员, 亦会对摩托车手、自行车骑行者及行人等道路使用者群体产生影响[15]。全球多国已通过立法规范驾驶期用药行为, 要求药品标签须明确标注药物的潜在不良影响并实施分级警示体系以降低道路交通事故(RTAs)发生率。鉴于新药持续获批上市, 美国食品药品监督管理局(FDA)已对苯海拉明(pheniramine)、唑吡坦(zolpidem)及羟丁酸钠(sodium-hydroxybutyrate)等药物标签增设明确警示, 规定用药期间禁止驾驶机动车辆。然而, 现有研究证据尚不充分, 特别是针对警示标识实际效能的循证评估亟待加强。值得注意的是, 伴随人口老龄化进程加速及慢性病用药率攀升, 药物不良事件的防控体系构建已成为公共卫生领域的重大课题。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)通过收集药品不良反应及用药错误的自发报告, 构建了季度更新的数据库。为明确与道路交通事故关联性最高的药物类别, 本研究基于 FAERS 数据库开展探索性分析, 通过结构化数据提取方法筛选出与 RTAs 存在关联的药物不良事件。研究最终形成潜在高风险药物清单, 为临床医师实施处方决策时提供道路安全注意事项参考依据。该发现不仅为降低药物使用相关 RTAs 发生率提供循证依据, 更为药物流行病学研究开辟了新的方法学路径。

## 2. 方法

### 2.1. 数据来源

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)作为药物警戒核心数据库, 可通过分析海量真实世界数据识别药品不良事件潜在风险信号, 尤其对早期临床试验阶段未能有效捕捉的罕见或迟发性不良事件具有重要补充价值[16] [17]。本项研究使用了 FAERS 数据库从 2004 年第一季度至 2023 年第三季度的数据(报告频数 = 50,659,288)。所有数据均是匿名且公开的, 可以通过 FDA 官方网站获取(<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>)。FAERS 数据库中的 5 个子数据库被我们用于这项探索性研究, 它们的名称和提供的内容如下: DEMO (个人特征信息)、DRUG (使用的药物信息)、REAC (不良事件信息)、OUTC (患者结局信息)、THER (药物开始使用日期和结束使用日期)和 INDI (患者使用药物的适应症信息)。

### 2.2. 数据预处理

我们对初步获得的数据进行了预处理, 详细流程见图 1:

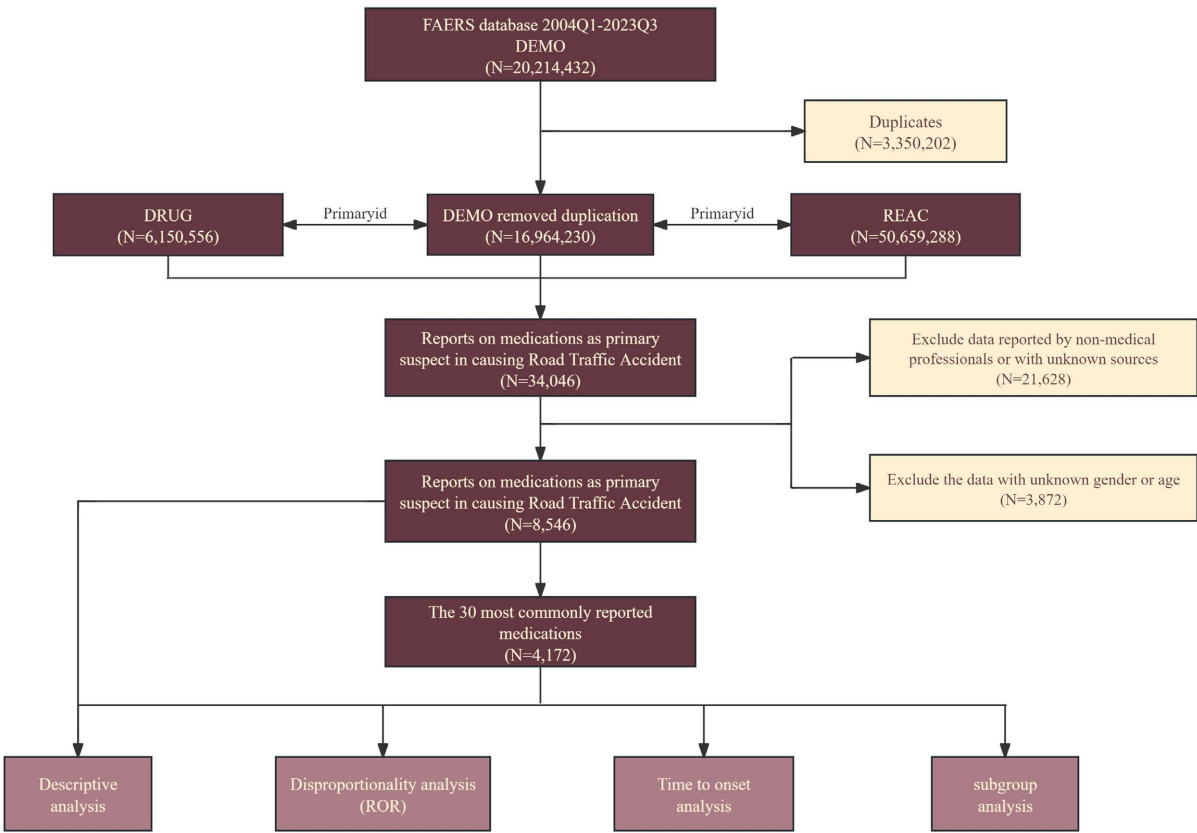
1) 根据国际医学词典(MedDRA) 26.1 版本的首选术语(PT)层面设定 “road traffic accident” (PT code: 10039203)为本次研究的目标不良事件[18]。

2) 基于数据库中的 CASEID、FDA\_DT、PRIMARYID 对报告进行了重复删除。

3) 提取了药物作为首要怀疑(PS)角色引起 road traffic accident 的报告和 INDI (患者使用药物的适应症信息)。药物作为非 PS 角色(例如次要怀疑或伴随药物)导致不良事件的报告被排除。

4) 为提高本研究的可靠性, 本研究仅纳入美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中由医疗专业人员(Medical Professionals)完整报告性别和年龄信息的数据。医疗专业人员包括: 医师(Physicians, MD)、药剂师(Pharmacists, PH)、注册护士(Registered Nurses, RN)、卫生专业人员(Health Professional, HP)和其他卫生专业人员(Other Health Professional, OT)。非医疗专业人员的具体身份标识及代码为消费者(CN)和法律从业者(LW)。排除存在性别或年龄信息缺失的数据及由非医疗专业人员提交的数据。

5) 由于报告者在向 FAERS 数据库提交报告时可能对同一药物使用多个名称(例如, 当 PS 药物为 adalimumab 时, 可报告为 adalimumab 或 Humira), 我们通过手动合并与分类处理涉及同一药物的各类报告, 以避免计算过程中数据缺失。药品的通用名与商品名信息可通过 DrugBank 网站查询。



**Figure 1.** The flow chart of this study  
**图 1.** 流程图

**2.3. 描述性分析**

我们对经过上述步骤后获得的报告进行了检查，首先总结了整体数据的人群临床特征，包括性别、年龄组、上报年份、上报人员身份、上报国家和患者结局为死亡的报告案例数。之后进一步提取了报告案例数前 30 名药物的数据并分别总结了人群临床特征，包括性别、年龄组、上报人员身份和患者结局为死亡的报告案例数。

**2.4. 比例失衡分析**

**Table 1.** Summary of algorithms used for signal detection  
**表 1.** 信号检测的算法概述

| Algorithms | Equation                                                                          | Criteria           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| ROR        | $ROR = ad/bc$                                                                     | lower limit of 95% |
|            | $95\% \text{ CI} = \exp(\ln(ROR) \pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)})$ | $CI > 1, a \geq 2$ |

注：a. 同时包含可疑药物与可疑不良用药事件的报告数量；b. 包含可疑不良用药事件与其他药物(目标药物除外)的报告数量；c. 包含可疑药物与其他不良用药事件(目标事件除外)的报告数量；d. 包含其他药物与其他不良用药事件的报告数量。ROR：报告比值比；CI：置信区间。

我们对报告病例数排名前 30 位的药物数据进行了比例失衡分析。通过计算报告比值比(Reporting

Odds Ratio, ROR)及其 95%置信区间(95% Confidence Interval, CI)，基于报告病例数对前 30 种药物实施了比例失衡分析。该方法主要用于评估药品与不良事件(Adverse Events, AEs)之间的潜在关联性[19]-[21]。ROR 的算法、方程及判定标准见表 1。

2.5. 至发作时间分析

我们根据 DEMO 子数据库中记录的开始使用药物治疗日期(START\_DT)和 THER 子数据库中记录的不良事件发生日期(EVENT\_DT)的时间间隔提取到报告案例数前 30 名药物的至不良事件发作时间的数据。在这部分分析中，我们排除了日期不准确、日期缺失和开始使用药物治疗日期晚于不良事件发生日期的报告，使用了中位数、四分位数和 Weibull shape parameter (WSP) test 进行评估。WSP test 可以确定不良事件发生率的变化比率，通过 test 得到的尺度参数  $\alpha$  与形状参数  $\beta$  是确定分布函数的尺度与形状的重要参数。形状参数  $\beta$  可以用于评估无参考人群的风险，具体分类如下：当形状参数  $\beta < 1$  且其 95% CI  $< 1$  时，认为药物相关不良事件的风险随时间降低(early failure-type profile)；当形状参数  $\beta$  等于或接近 1 且其 95% CI 包括值 1 时，认为药物相关不良事件的风险会随着时间的推移不断发生(random failure-type profile)；当形状参数  $\beta > 1$  且其 95% CI  $> 1$  时，认为药物相关不良事件的风险会随着时间的推移而增加(wear-out failure-type profile) [22]。报告病例数较少( $N < 10$ )的药物未进行 WSP 检验，Weibull 参数通常采用极大似然估计(Maximum Likelihood Estimation, MLE)方法进行拟合，但在样本量较小时，估计的不稳定性较高，可能导致置信区间极宽、拟合失败或估计偏倚，从而影响分析结论的可靠性。

2.6. 亚组分析

我们根据性别的差异对报告案例数前 30 名的药物进行了亚组分析，具体方法如下：分别提取男性和女性的相关报告；计算不同药物的报告案例数；计算不同药物的 ROR 值和其 95% CI。

在此项研究中，表格通过使用 Microsoft Word 2018 制作，图片通过使用 4.3.1 版本的 R 软件和 Microsoft Excel 2018 制作，数据处理和统计分析通过使用 4.3.1 版本的 R 软件完成。ROR 值及其 95% CI 是与 FAERS 数据库进行比较计算出来的。

3. 结果

3.1. 描述性分析

我们获取了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中自最早可用日期至 2023 年第三季度期间，由年龄与性别数据完整的医疗专业人员提交的药品不良反应(RTAs)报告( $N = 8546$ )，其中药品被列为可疑药物(PS)。总体数据人群的临床特征呈现于表 2。

Table 2. Clinical characteristics of reports with road traffic accidents from the FDA adverse event reporting system  
表 2. 来自美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的道路交通事故相关报告的临床特征

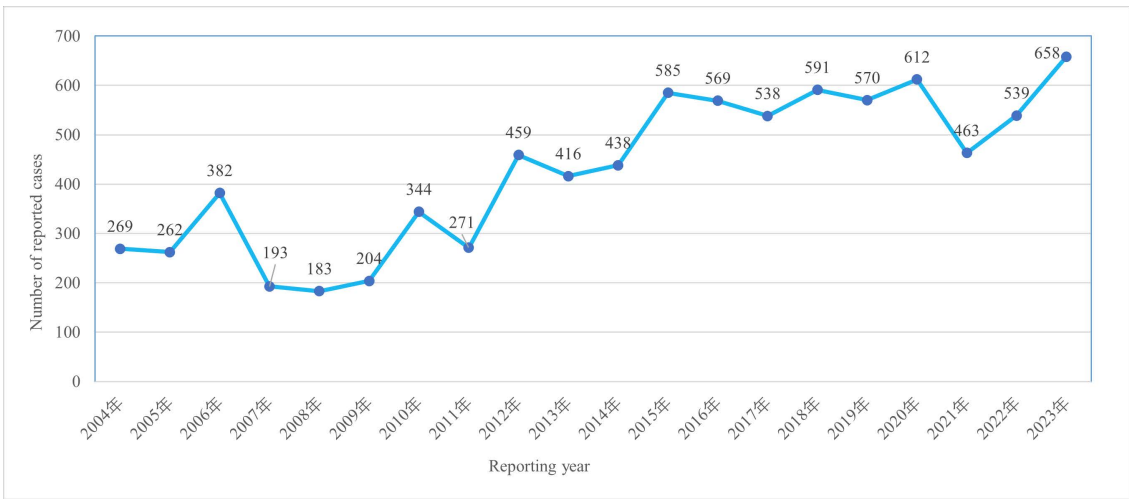
| Characteristics | Number of cases (%) |
|-----------------|---------------------|
| Total cases     | 8546                |
| Death cases     | 1064 (12.45%)       |
| Gender          |                     |
| Female          | 4742 (55.49%)       |
| Male            | 3804 (44.51%)       |



续表

| Age group (years)  |               |
|--------------------|---------------|
| <18                | 168 (1.97%)   |
| ≥18, <30           | 802 (9.39%)   |
| ≥30, <45           | 1765 (20.65%) |
| ≥45, <65           | 3616 (42.31%) |
| ≥65                | 2195 (25.68%) |
| Reported Countries |               |
| USA                | 4964 (58.09%) |
| Canada             | 1054 (12.33%) |
| France             | 203 (2.38%)   |
| Japan              | 487 (5.70%)   |
| China              | 152 (1.78%)   |
| Other Countries    | 1113 (13.02%) |
| Not Specified      | 573 (6.70%)   |

性别方面, 女性占比(55.49%)大于男性占比(44.51%)。年龄组方面, 介于 18 岁到 65 岁的成年人群占比最大(72.35%), 其次是大于 65 岁的老年人群(25.68%), 占比最小的是<18 岁的未成年人群(1.97%)。上报人员身份共有 5 种, 其中 physician 是上传报告最多的群体(N = 4543), 之后依次是 other medical professionals (N = 2014)、health professional (N = 1254)、pharmacist (N = 727)和 registered nurse (N = 8)。报告年份的范围是 2004 年至 2023 年, 其中报告案例数最高的年份是 2023 年, 报告案例数最低的年份是 2008 年。自 2004 年以来每年的报告案例数均超过 100 见图 2。研究的 8546 个案例中, 主要适应症为中枢神经系统疾病的患者比例为 6.34%, 其中各种类型多发性硬化的整体的案例数量最多(N = 447); 骨骼肌肉疾病的患者比例为 5.72%, 其中各种类型关节炎的整体的案例数量最多(N = 314)。



**Figure.2.** This graph displays the number of cases related to road traffic accidents reported to the FAERS database in different years

**图 2.** 不同年份上报至 FAERS 数据库的交通事故相关案例数量

我们进一步获得了报告案例数前 30 名药物的数据(N = 4172), 这些药物相关报告的人群临床特征信息。涉及药物的报告案例数的范围是 56~517, 排名前三名的药物依次是 etanercept、vioxx 和 adalimumab, 排名第三十名的药物是 fingolimod。在患者结局为死亡的报告案例中(N = 331), 相关药物报告频率的范围是 0~42, 其中报告案例数最多的药物是 adalimumab。

### 3.2. 比例失衡分析

我们计算出报告案例数前 30 名药物的 ROR 值范围为 0.48~13.26, 共有 25 种药物是符合 ROR 算法标准的显著药物, 有 5 种药物为 ROR 算法标准下的非显著药物。依照 ROR 值进行排序的药物清单见表 3。

**Table 3.** Top 30 medications associated with road traffic accidents from the FDA adverse event reporting system ranked by ROR

**表 3.** 来自美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)的与道路交通事故相关的药物中, 按报告比值比(ROR)排名的前 30 种药物

| Medication                   | a   | b       | c    | d          | ROR (95% CI)        |
|------------------------------|-----|---------|------|------------|---------------------|
| Zolpidem                     | 178 | 26,366  | 8560 | 16,809,350 | 13.26 (11.42~15.39) |
| Gamma-hydroxybutyric acid    | 121 | 38,611  | 8617 | 16,797,105 | 6.11 (5.10~7.31)    |
| Naltrexone                   | 90  | 31,197  | 8648 | 16,804,519 | 5.61 (4.55~6.90)    |
| Interferon beta-1 $\alpha$   | 271 | 102,661 | 8467 | 16,733,055 | 5.22 (4.62~5.89)    |
| Natalizumab                  | 246 | 95,772  | 8492 | 16,739,944 | 5.06 (4.46~5.75)    |
| Oxycodone                    | 178 | 26,366  | 8560 | 16,809,350 | 4.92 (4.11~5.89)    |
| Rofecoxib                    | 331 | 156,298 | 8407 | 16,679,418 | 4.20 (3.76~4.69)    |
| Dabigatran                   | 124 | 60,836  | 8614 | 16,774,880 | 3.97 (3.32~4.74)    |
| Alendronic acid              | 165 | 91,333  | 8573 | 16,744,383 | 3.53 (3.02~4.12)    |
| Pregabalin                   | 207 | 117,475 | 8531 | 16,718,241 | 3.45 (3.01~3.96)    |
| Dimethyl fumarate            | 74  | 42,057  | 8664 | 16,793,659 | 3.41 (2.71~4.29)    |
| Peritoneal dialysis solution | 62  | 35,302  | 8676 | 16,800,414 | 3.40 (2.65~4.37)    |
| Varenicline                  | 60  | 38,286  | 8678 | 16,797,430 | 3.03 (2.35~3.91)    |
| Teriparatide                 | 64  | 43,544  | 8674 | 16,792,172 | 2.85 (2.22~3.64)    |
| Fentanyl                     | 66  | 53,397  | 8672 | 16,782,319 | 2.39 (1.88~3.05)    |
| Etanercept                   | 517 | 669,206 | 8221 | 16,166,510 | 2.11 (1.87~2.38)    |
| Adalimumab                   | 274 | 253,912 | 8464 | 16,581,804 | 2.11 (1.87~2.38)    |
| Omalizumab                   | 70  | 75,030  | 8668 | 16,760,686 | 1.80 (1.43~2.28)    |
| Secukinumab                  | 59  | 70,042  | 8679 | 16,765,674 | 1.63 (1.26~2.10)    |
| Fingolimod                   | 56  | 73,671  | 8682 | 16,762,045 | 1.47 (1.13~1.91)    |
| Tofacitinib                  | 131 | 177,552 | 8607 | 16,658,164 | 1.43 (1.20~1.70)    |
| Bosentan                     | 64  | 87,009  | 8674 | 16,748,707 | 1.42 (1.11~1.81)    |
| Abatacept                    | 64  | 88,343  | 8674 | 16,747,373 | 1.40 (1.09~1.79)    |
| Infliximab                   | 218 | 305,928 | 8520 | 16,529,788 | 1.38 (1.21~1.58)    |

续表

|              |     |         |      |            |                  |
|--------------|-----|---------|------|------------|------------------|
| Macitentan   | 90  | 132,692 | 8648 | 16,703,024 | 1.31 (1.06~1.61) |
| Tocilizumab  | 73  | 111,964 | 8665 | 16,723,752 | 1.26 (1.00~1.58) |
| Lenalidomide | 169 | 323,315 | 8569 | 16,512,401 | 1.01 (0.86~1.17) |
| Denosumab    | 60  | 135,963 | 8678 | 16,699,753 | 0.85 (0.66~1.09) |
| Dupilumab    | 76  | 183,828 | 8662 | 16,651,888 | 0.79 (0.63~1.00) |
| Methotrexate | 72  | 284,516 | 8666 | 16,551,200 | 0.48 (0.38~0.61) |

### 3.3. 至发作时间分析

我们排除了 2684 份日期不准确、日期缺失或开始使用药物治疗日期晚于不良事件发生日期的案例，纳入了符合标准的 1488 例报告用于 time-to-onset analysis。WSP test 的结果显示有 11 种药物符合 early failure-type profile 特征，有 16 种药物符合 random failure-type profile，没有药物符合 wear-out failure-type profile。有 3 种药物由于报告案例数过少没有进行 WSP test。30 种药物的至发作时间的中位数、四分位数和 WSP test 的结果见表 4。如唑吡坦(Zolpidem)道路交通事故风险的 Weibull 参数检验显示，其短半衰期与快速达峰特性导致血药浓度峰值期中枢抑制效应显著，表现为 Weibull 模型形状参数  $\beta < 1$  的 early failure-type profile 特征。药效学上，唑吡坦选择性激动 GABA-A  $\omega 1$  受体，抑制前额叶皮层神经元活动 [23]，降低警觉性与反应速度。基于 Weibull 参数检验，Natalizumab 治疗多发性硬化患者道路交通事故风险呈现 random failure-type profile，提示风险恒定分布。药代动力学上，其半衰期约 11 天，需每月注射推荐剂量 300 mg，通过阻断  $\alpha 4\beta 1$  整合素抑制白细胞跨血脑屏障迁移，但长期暴露可能持续抑制免疫监视功能，导致中枢神经系统微环境失衡(如小胶质细胞过度活化或 PML 风险)，与恒定风险趋势一致 [24]。

**Table 4.** Weibull shape parameter test for road traffic accidents associated with medications. GHB: Gamma-Hydroxybutyric acid; Medications with few reported cases ( $N < 10$ ) will not undergo the Weibull shape parameter test

**表 4.** 针对药物相关道路交通事故的威布尔形状参数检验。 $\gamma$ -羟基丁酸(GHB)；报告病例数较少( $N < 10$ )的药物不纳入威布尔形状参数检验

| Medication                 | Cases | Median (d)<br>(25%~75%) | Scale Parameter: $\alpha$<br>(95% CI) | Shape Parameter: $\beta$<br>(95% CI) |
|----------------------------|-------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Etanercept                 | 126   | 593.5 (197.5~1906.0)    | 1125.78 (843.43~1408.13)              | 0.73 (0.63~0.84)                     |
| Rofecoxib                  | 199   | 219.0 (62.5~436.0)      | 303.86 (252.97~354.76)                | 0.87 (0.78~0.97)                     |
| Adalimumab                 | 107   | 405.0 (198.0~1111.0)    | 791.54 (605.71~977.37)                | 0.85 (0.73~0.98)                     |
| Interferon beta-1 $\alpha$ | 172   | 1108.5 (311.5~2345.5)   | 1445.97 (1211.82~1680.13)             | 0.97 (0.85~1.09)                     |
| Natalizumab                | 167   | 587.0 (244.0~1160.0)    | 851.93 (720.66~983.20)                | 1.04 (0.91~1.16)                     |
| Infliximab                 | 52    | 973.5 (338.0~1758.5)    | 1166.14 (779.07~1553.20)              | 0.86 (0.67~1.05)                     |
| Pregabalin                 | 42    | 55.0 (19.5~272.0)       | 119.91 (64.10~175.71)                 | 0.69 (0.52~0.85)                     |
| Zolpidem                   | 70    | 162.0 (16.5~721.8)      | 284.58 (144.29~424.87)                | 0.50 (0.40~0.60)                     |
| Lenalidomide               | 56    | 384.0 (100.8~933.3)     | 558.36 (377.83~738.89)                | 0.85 (0.67~1.03)                     |
| Alendronic acid            | 90    | 341.0 (106.5~644.5)     | 434.49 (328.89~540.08)                | 0.90 (0.76~1.04)                     |
| Tofacitinib                | 27    | 410.0 (56.5~789.0)      | 477.13 (251.52~702.74)                | 0.84 (0.58~1.10)                     |



续表

|                              |    |                       |                          |                  |
|------------------------------|----|-----------------------|--------------------------|------------------|
| Dabigatran                   | 20 | 357.0 (167.8~570.3)   | 449.80 (226.67~672.93)   | 0.92 (0.59~1.25) |
| GHB                          | 22 | 281.0 (106.0~737.8)   | 505.16 (217.94~792.38)   | 0.78 (0.52~1.03) |
| Oxycodone                    | 18 | 234.0 (50.0~416.0)    | 288.12 (121.31~454.93)   | 0.84 (0.53~1.16) |
| Naltrexone                   | 10 | 83.0 (32.5~152.5)     | 1107.81 (35.37~180.26)   | 0.97 (0.50~1.45) |
| Macitentan                   | 29 | 317.0 (72.0~535.0)    | 390.04 (194.96~585.12)   | 0.76 (0.54~0.99) |
| Dupilumab                    | 17 | 151.0 (68.0~712.0)    | 478.74 (51.00~906.50)    | 0.57 (0.37~0.76) |
| Dimethyl fumarate            | 29 | 368.0 (227.0~700.0)   | 562.17 (365.77~758.57)   | 1.09 (0.78~1.41) |
| Tocilizumab                  | 23 | 206.0 (91.5~1062.0)   | 427.08 (133.05~721.11)   | 0.62 (0.41~0.84) |
| Methotrexate                 | 2  | -                     | -                        | -                |
| Omalizumab                   | 39 | 461.0 (97.0~917.0)    | 570.27 (329.26~811.27)   | 0.78 (0.58~0.98) |
| Fentanyl                     | 9  | -                     | -                        | -                |
| Teriparatide                 | 39 | 105.0 (33.5~363.0)    | 170.15 (100.75~239.55)   | 0.81 (0.60~1.02) |
| Bosentan                     | 12 | 944.5 (555.3~1775.5)  | 1355.57 (783.97~1927.16) | 1.42 (0.78~2.05) |
| Abatacept                    | 21 | 1037.0 (345.0~2303.0) | 1436.12 (786.89~2085.35) | 0.99 (0.64~1.34) |
| Peritoneal dialysis solution | 15 | 646.0 (311.5~1049.5)  | 884.11 (394.82~1373.39)  | 0.96 (0.58~1.34) |
| Denosumab                    | 5  | -                     | -                        | -                |
| Varenicline                  | 22 | 14.0 (10.3~30.5)      | 23.87 (15.70~32.04)      | 1.29 (0.86~1.72) |
| Secukinumab                  | 21 | 93.0 (25.0~264.0)     | 166.38 (44.03~288.72)    | 0.61 (0.40~0.82) |
| Fingolimod                   | 27 | 143.0 (56.0~521.0)    | 329.53 (123.02~536.03)   | 0.63 (0.44~0.82) |

### 3.4. 亚组分析

我们提取了男性(N = 1621)和女性的数据(N = 2551), 分别计算了 ROR 值及其 95% CI。Zolpidem、oxybate、avonex、natalizumab、vivitro、tecfidera、oxycontin、dabigatran、pregabalin、vioxx、varenicline、teriparatide、alendronate、dianeal、fentanyl、adalimumab、omalizumab、enbrel、bosentan、infliximab、secukinumab and macitentan 是同时在男性和女性的药物清单中符合 ROR 算法的显著药物。Zolpidem, sodium oxybate 和 interferon beta-1 $\alpha$  是在男性和女性的药物清单中 ROR 值排名均在前三名的显著药物。Methotrexate, dupilumab, lenalidomide 和 denosumab 是同时在男性和女性的药物列表中的非显著药物。

使用药物导致的道路交通事故可造成人员伤亡, 增加家庭和社会的负担, 是世界范围内重要的公共卫生问题。由于临床试验本身存在着纳入研究的患者人数不足、进行随访的时间受限等不足, 同时并不是所有的临床试验的结果都适用于患者在真实世界中用药治疗的情况, 因此进行药物上市后安全性的监测是必要的。我们基于药物的真实世界自我报告数据进行了一项探索性研究, 评估了 2004 年第一季度至 2023 年第三季度哪些药物在 FAERS 数据库中最常被报告与道路交通事故相关。这是目前第一个使用 FAERS 数据库评估多种药物与道路交通事故相关性的研究。

## 4. 讨论

药物诱导的道路交通事故可导致人员伤亡、加重家庭与社会负担, 已成为全球性公共卫生问题。鉴于临床试验存在受试者纳入不足、随访周期受限及结果外推性差等固有局限, 基于真实世界数据的上市

后药物安全性监测具有重要现实意义。本研究通过分析美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中 2004 年第一季度至 2023 年第三季度的自我报告用药数据, 采用描述性统计与信号检测方法, 系统评估与 RTAs 显著关联的药物类别及风险特征。这是首项利用 FAERS 数据库评估多种药物与道路交通事故 (RTAs) 关联性的研究。

美国食品药品监督管理局维护的 FAERS 数据库按季度更新, 是目前全球规模最大的药品不良事件自发报告数据库之一。本研究纳入了 2004 年第一季度至 2023 年第三季度期间, 作为 PS 被报告频次最高的前 30 种药物。研究期间报告量较少的药物 (如第一代抗组胺药) 未被纳入。需要特别说明的是: 未纳入本研究的药物并不代表其与 RTAs 不存在关联性, 无论这些药物是否曾在既往研究或报告中被提及。本研究对 FAERS 数据的描述性分析聚焦于主要疑似导致 RTAs 的药物, 结果显示女性病例占比高于男性 (55.49% vs. 44.51%)。但需特别强调: 本研究排除了性别信息缺失的患者, 这可能导致结果偏倚。因此, 我们无法就药物性 RTAs 风险的性别差异得出确定性结论。此外, 对 FAERS 数据库的分析显示: 过去十年间, 药物性 RTAs 的年度报告量总体呈上升趋势。鉴于有效干预措施可降低此类事故的发生率[25]。这项研究的结果鼓励各个国家道路交通和药品的管理机构加大对这个研究领域的关注与资金投入。I 在我们的研究中, 我们识别出若干潜在高风险药物, 其中部分药物与既往研究结论相互印证或已被监管机构列入公开警告名单。唑吡坦 (Zolpidem) 作为一种类苯二氮䓬类催眠药, 在本分析中呈现最高的报告比值比 (ROR)。该药物通过增强脑内  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA-A 受体) 活性, 导致中枢神经系统抑制效应[23]。GABA 是大脑中主要的抑制性神经递质, 广泛分布于整个大脑, 在维持觉醒的重要大脑区域尤为突出。刺激 GABA 的神经传导可诱导镇静可导致不能或不能手动控制或操纵物体、器械或机器。最实际的例子就是驾驶能力受损[26]。既往研究一致表明服用唑吡坦与道路交通事故相关, 尤其在剂量超过每日一片时风险更为显著。前一日使用唑吡坦与致命交通事故之间也存在显著相关性。这种风险主要与药物的残留效应及个体敏感性相关, 需进一步研究唑吡坦滥用行为及其对驾驶行为的影响[27]-[29]。针对于这样的情况, FDA 于 2013 年发布了安全通讯建议在使用唑吡坦后第二天避免开车[30]。英国的药品和保健品监管机构在 2014 年警告服用唑吡坦会导致第二天驾驶能力受损的风险[31]。对于使用唑吡坦的医务工作者及患者而言, 对这一风险保持警惕具有至关重要的意义。

芬太尼 (Fentanyl) 和羟考酮 (oxycodone) 都属于强阿片类药物, 常用于治疗中度到重度的疼痛, 它们都可以通过作用于大脑和脊髓的阿片受体来减轻疼痛。一项使用国家冠状病毒信息系统 (NCIS) 和维多利亚州创伤登记处 (VSTR) 的数据的研究发现在有完整毒理学数据的道路交通死亡人数中 ( $N = 2287$ ), 阿片类药物是仅次于酒精的最常见检测药物。在致命的道路创伤中, 强阿片类药物是最常见的检测药物。不仅如此, 这项研究还发现经人口调整的强阿片类药物阳性道路交通死亡人数每年增加 6% [32]。前期的另一项研究不仅发现使用包括 oxycodone 在内的天然阿片类药物会明显增加司机发生 RTAs 的风险, 还发现在配药后的前 7 天内, 使用处方药的人发生 RTAs 的风险会增加[5]。考虑到 COVID-19 大流行期间阿片类药物的医疗使用及滥用呈增加趋势, 对于司机等公共交通的参与者使用阿片类药物尤其是强阿片类药物需要道路安全部门和药物监管机构的特别关注。

普瑞巴林 (pregabalin) 是另一种正被日益滥用的药物, 且在使用处方数据的研究中与道路交通事故 (RTAs) 及违法行为风险增加相关[33]。尽管普瑞巴林最初被归类为《美国管制物质法案》下的第五类管制药物 (表明其滥用潜力较低), 但关于该药物滥用及成瘾的案例报告仍持续增多[34]。一项关于加巴喷丁类药物的研究表明, 普瑞巴林 (pregabalin) 的使用与道路交通事故等多种不良结局风险增加相关, 而加巴喷丁 (gabapentin) 则呈现风险降低或无统计学显著关联的特征[4]。

$\gamma$ -羟基丁酸 (GHB) 作为一种强效中枢神经抑制剂, 通过与脑内  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体 (GABA-B 受体) 结合发挥药理作用[35]。 $\gamma$ -羟基丁酸 (GHB) 虽具有临床治疗用途, 但其非法娱乐性滥用问题突出。一项基于

驾驶模拟器的研究显示, 受试者在摄入 GHB 后 1 小时出现驾驶功能受损, 表现为致命性后果(如碰撞、偏离车道)发生率升高及驾驶稳定性指标异常(如平均车速增加、车道位置偏移)[36]。此外, GHB 对精神运动功能的影响以及可能对驾驶性能的影响被发现与剂量有关, 较低剂量的 GHB 可导致混合兴奋、镇静作用, 较高剂量的 GHB 可导致严重昏迷、心肺功能抑制甚至死亡[37]。法医学调查发现,  $\gamma$ -羟基丁酸(GHB)常作为单一检出物质存在于受检驾驶者的血液中。其引发的驾驶功能损害表现为典型的中枢神经系统抑制特征, 包括异常驾驶行为(蛇形行驶、突然变道、无视交通标志)、构音障碍、反应延迟、平衡失调、共济失调、标准化现场清醒度测试表现异常及意识水平波动等[38]。

本研究发现的潜在风险药物中, 多数未被既往研究纳入或尚未揭示其风险特征, 包括阿片受体拮抗剂、抗凝剂、骨质疏松药物、生物制剂及免疫调节剂等跨学科用药。在 25 种潜在高风险药物中, 达比加群(dabigatran)是唯一被提及的抗凝剂。随着多种非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂(NOACs)的上市, 全球口服抗凝药(OAC)使用者比例已接近翻倍, 这凸显了针对 NOACs 在道路交通参与者中安全性的迫切研究需求[39]。腹膜透析液(Peritoneal Dialysis Solution, PDS)作为终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)患者的核心治疗手段, 其药物相关道路交通事故(Medication-Related Road Traffic Accidents, RTAs)及驾驶能力损害研究尚属空白。现有国际指南(如国际腹膜透析学会 ISPD 与全球肾脏健康运动组织 GKHM)虽包含患者活动建议, 但针对腹膜透析患者的道路交通参与安全指南尚未建立[40]。成瘾物质滥用是道路交通事故(Road Traffic Accidents, RTAs)的明确风险因素, 本研究揭示了戒断治疗药物(如纳曲酮(Naltrexone)与伐尼克兰(Varenicline))可能通过复杂机制加剧驾驶风险。纳曲酮作为阿片受体拮抗剂, 广泛用于酒精及阿片类物质依赖治疗, 其常见不良反应包括头痛、疲劳及失眠[41]。纳曲酮(Naltrexone)与其他药物联用时可能产生药理学相互作用, 尤其与阿片类药物联用时, 可通过竞争性拮抗  $\mu$ -阿片受体显著阻断其药效, 导致依赖性个体出现戒断综合征, 典型表现为震颤、心悸、焦虑及自主神经功能紊乱[42]。伐尼克兰(Varenicline)是一种用于辅助戒烟的药物, 主要作用于大脑中的尼古丁受体。尽管戒烟可以改善认知功能(如注意力和工作记忆), 但也可能引发负面情绪(如焦虑和抑郁)。伐尼克兰(Varenicline)的常见副作用包括异常梦境和头痛, 而严重副作用则包括心悸、焦虑、抑郁及自杀意念。纳曲酮和伐尼克兰通过不同的药理学机制影响中枢神经系统的关键功能, 可能导致警觉性下降、情绪不稳定及认知缺陷, 从而增加道路交通事故的风险。尽管本研究未建立纳曲酮或伐尼克兰与道路交通事故(RTAs)的因果关系, 但研究结果表明, 用于治疗物质依赖的药物应被纳入评估药物对交通安全影响的各类研究中。生物制剂与免疫调节剂构成本研究中潜在高风险药物的主要类别, 其常用于治疗感染性疾病、癌症、神经系统疾病及风湿免疫性疾病。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的生物制剂数量显著增加, 2019 年全球十大畅销药物中生物制剂占比达八种。值得注意的是, 生物制剂与免疫调节剂的潜在风险可能源于药物不良反应(AEs)或患者基础疾病(尤其是中枢神经系统或肌肉骨骼疾病患者)。因此, 亟需开展这些药物对患者公共活动参与能力(包括道路交通安全)影响的研究。

罗非昔布(Rofecoxib)是本研究纳入药物中提及频次第二高的药物, 在报告比值比(ROR)中位列第七, 且系唯一因安全性问题撤市的药物。2002 年, Wayne A. Ray 及其同事研究报告显示, 罗非昔布使用与严重冠状动脉心脏病及急性心肌梗死风险增加相关, 而布洛芬、塞来昔布及萘普生未观察到此风险[43]。2004 年, 在确认罗非昔布(Rofecoxib)使用与心血管风险增加相关后, 默克公司(Merck)自愿将其撤市[44]。我们建议在评估导致道路交通事故(RTAs)的药物风险时, 除中枢神经系统副作用外, 还需考虑心血管不良反应。

在对 30 种药物分别进行 WSP test 后显示 adalimumab 等 11 种药物相关的道路交通事故不良事件存在 early failure-type profile 特征, 表明与药物相关道路交通事故的风险随着时间的推移逐渐降低。WSP test 还显示 natalizumab 等 16 种药物相关的道路交通事故不良事件存在 random failure-type profile 特征, 表明

这些药物相关道路交通事故的风险与药物使用的时间无关。没有任何一种药物相关的道路交通事故不良事件的风险会随着时间的推移而增加(wear-out failure-type profile)。我们认为患者对药物的适应性和耐受性的改变以及这些药物的药代动力学特性可能有助于解释它们的不良事件发作特征的区别。

我们在提取 FAERS 的数据时设定了对比其他类似研究更加严格的标准。为了提高研究的可靠性,那些性别或年龄缺失的不完整报告被视作低质量的数据从而被排除在本项研究之外。因此,本研究仅纳入医疗专业人员报告的数据。为明确判断药物与道路交通事故(RTAs)的因果关联性,需投入大量时间、人力及财务成本。故本研究期望通过探索性分析,揭示 2004 年第一季度至 2023 年第三季度期间与 RTAs 关联强度最高的药物。本研究结果旨在揭示需优先开展道路交通安全相关进一步研究的药物。

本研究存在若干需声明的局限性:首先,研究结果仅显示某些药物与道路交通事故(RTAs)的相关性,而非因果关系;其次,未对具有相同活性成分的品牌药与仿制药进行比较,亦未评估药物联用效应;最后,由于 FAERS 数据库的固有偏倚,较轻症或复杂药物性 RTAs 可能存在漏报现象。这意味着部分药物可能未被记录,未能纳入本研究,从而可能引入偏倚。

## 5. 结论

本研究基于 FAERS 数据库生成了与道路交通事故(RTAs)关联强度最高的药物清单,可为道路交通风险预警及药品监管机构的风险沟通策略提供数据支持,但需结合临床研究进一步验证因果关联。未来需进一步流行病学研究量化这些药物对 RTAs 风险的具体影响。

## 基金项目

本研究主要由重庆市科技局自然科学基金(面上项目)项目编号(cstc2021jcyj-msxmX0208)项目支持。

## 参考文献

- [1] WHO (2023) Global Status Report on Road Safety 2023. 81.
- [2] Drummer, O.H., Gerostamoulos, J., Batziris, H., Chu, M., Caplehorn, J., Robertson, M.D., *et al.* (2004) The Involvement of Drugs in Drivers of Motor Vehicles Killed in Australian Road Traffic Crashes. *Accident Analysis & Prevention*, **36**, 239-248. [https://doi.org/10.1016/s0001-4575\(02\)00153-7](https://doi.org/10.1016/s0001-4575(02)00153-7)
- [3] Orriols, L., Delorme, B., Gadegbeku, B., Tricotel, A., Contrand, B., Laumon, B., *et al.* (2010) Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. *PLOS Medicine*, **7**, e1000366. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000366>
- [4] Molero, Y., Larsson, H., D'Onofrio, B.M., Sharp, D.J. and Fazel, S. (2019) Associations between Gabapentinoids and Suicidal Behaviour, Unintentional Overdoses, Injuries, Road Traffic Incidents, and Violent Crime: Population Based Cohort Study in Sweden. *BMJ*, **365**, Article l2147. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2147>
- [5] Engeland, A., Skurtveit, S. and Mørland, J. (2007) Risk of Road Traffic Accidents Associated with the Prescription of Drugs: A Registry-Based Cohort Study. *Annals of Epidemiology*, **17**, 597-602. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.03.009>
- [6] Bachs, L., Engeland, A., Mørland, J. and Skurtveit, S. (2009) The Risk of Motor Vehicle Accidents Involving Drivers with Prescriptions for Codeine or Tramadol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **85**, 596-599. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.14>
- [7] Chihuri, S. and Li, G. (2019) Use of Prescription Opioids and Initiation of Fatal 2-Vehicle Crashes. *JAMA Network Open*, **2**, e188081. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.8081>
- [8] Dassanayake, T., Michie, P., Carter, G. and Jones, A. (2011) Effects of Benzodiazepines, Antidepressants and Opioids on Driving. *Drug Safety*, **34**, 125-156. <https://doi.org/10.2165/11539050-000000000-00000>
- [9] Orriols, L., Salmi, L., Philip, P., Moore, N., Delorme, B., Castot, A., *et al.* (2009) The Impact of Medicinal Drugs on Traffic Safety: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **18**, 647-658. <https://doi.org/10.1002/pds.1763>
- [10] Gomes, T., Redelmeier, D.A., Juurlink, D.N., Dhalla, I.A., Camacho, X. and Mamdani, M.M. (2013) Opioid Dose and Risk of Road Trauma in Canada. *JAMA Internal Medicine*, **173**, 196-201.



- <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.733>
- [11] Meek, I.L., Van de Laar, M.A.F.J. and E. Vonkeman, H. (2010) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, **3**, 2146-2162. <https://doi.org/10.3390/ph3072146>
  - [12] Cox, D.J., Ford, D., Gonder-Frederick, L., Clarke, W., Mazze, R., Weinger, K., *et al.* (2009) Driving Mishaps among Individuals with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 2177-2180. <https://doi.org/10.2337/dc08-1510>
  - [13] McGwin, G. (2000) Relations among Chronic Medical Conditions, Medications, and Automobile Crashes in the Elderly: A Population-Based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, **152**, 424-431. <https://doi.org/10.1093/aje/152.5.424>
  - [14] Carr, D.B., Beyene, K., Doherty, J., Murphy, S.A., Johnson, A.M., Domash, H., *et al.* (2023) Medication and Road Test Performance among Cognitively Healthy Older Adults. *JAMA Network Open*, **6**, e2335651. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.35651>
  - [15] Tonellato, D.J., Ransohoff, J.R., Nash, C., Melanson, S.E.F., Petrides, A.K., Tolan, N.V., *et al.* (2021) Traumatic Pedestrian and Bicyclist Injuries Associated with Intoxication. *The American Journal of Emergency Medicine*, **45**, 192-195. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.024>
  - [16] Jedlowski, P.M., Jedlowski, M.F. and Fazel, M.T. (2021) DPP-4 Inhibitors and Increased Reporting Odds of Bullous Pemphigoid: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2006 to 2020. *American Journal of Clinical Dermatology*, **22**, 891-900. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00625-4>
  - [17] Woods, R.H. (2022) Potential Cerebrovascular Accident Signal for Risankizumab: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *British Journal of Clinical Pharmacology*, **89**, 2386-2395. <https://doi.org/10.1111/bcp.15581>
  - [18] Kumar, A. (2019) The Newly Available FAERS Public Dashboard: Implications for Health Care Professionals. *Hospital Pharmacy*, **54**, 75-77. <https://doi.org/10.1177/0018578718795271>
  - [19] Huang, L., Guo, T., Zalkikar, J.N. and Tiwari, R.C. (2014) A Review of Statistical Methods for Safety Surveillance. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, **48**, 98-108. <https://doi.org/10.1177/2168479013514236>
  - [20] Anand, K., Ensor, J., Trachtenberg, B. and Bernicker, E.H. (2019) Osimertinib-Induced Cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology*, **1**, 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.006>
  - [21] Rothman, K.J., Lanes, S. and Sacks, S.T. (2004) The Reporting Odds Ratio and Its Advantages over the Proportional Reporting Ratio. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **13**, 519-523. <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
  - [22] Cornelius, V.R., Sauzet, O. and Evans, S.J.W. (2012) A Signal Detection Method to Detect Adverse Drug Reactions Using a Parametric Time-to-Event Model in Simulated Cohort Data. *Drug Safety*, **35**, 599-610. <https://doi.org/10.2165/11599740-000000000-00000>
  - [23] Dang, A., Garg, A. and Rataboli, P.V. (2011) Role of Zolpidem in the Management of Insomnia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **17**, 387-397. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00158.x>
  - [24] Shirani, A. and Stüve, O. (2018) Natalizumab: Perspectives from the Bench to Bedside. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a029066. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029066>
  - [25] Fisa, R., Musukuma, M., Sampa, M., Musonda, P. and Young, T. (2022) Effects of Interventions for Preventing Road Traffic Crashes: An Overview of Systematic Reviews. *BMC Public Health*, **22**, Article No. 513. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12253-y>
  - [26] Riedel, W.J., Vermeeren, A., Van Boxtel, M.P.J., Vuurman, E.F.P.M., Verhey, F.R.J., Jolles, J., *et al.* (1998) Mechanisms of Drug-Induced Driving Impairment: A Dimensional Approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, **13**, S49-S63. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1077\(1998110\)13:2+3.3.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1077(1998110)13:2+3.3.co;2-t)
  - [27] Orriols, L., Philip, P., Moore, N., Castot, A., Gadegbeku, B., Delorme, B., *et al.* (2011) Benzodiazepine-Like Hypnotics and the Associated Risk of Road Traffic Accidents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **89**, 595-601. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.3>
  - [28] Yang, B.R., Kim, Y., Kim, M., Jung, S., Choi, N., Hwang, B., *et al.* (2018) Prescription of Zolpidem and the Risk of Fatal Motor Vehicle Collisions: A Population-Based, Case-Crossover Study from South Korea. *CNS Drugs*, **32**, 593-600. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0520-x>
  - [29] Gustavsen, I., Bramness, J.G., Skurtveit, S., Engeland, A., Neutel, I. and Mørland, J. (2008) Road Traffic Accident Risk Related to Prescriptions of the Hypnotics Zopiclone, Zolpidem, Flunitrazepam and Nitrazepam. *Sleep Medicine*, **9**, 818-822. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.011>
  - [30] U.S. Food & Drug Administration (2023) FDA Drug Safety Communication: FDA Approves New Label Changes and Dosing for Zolpidem Products and a Recommendation to Avoid Driving the Day after Using Ambien CR. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>

- [31] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2014) Zolpidem: Risk of Drowsiness and Reduced Driving Ability. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/zolpidem-risk-of-drowsiness-and-reduced-driving-ability>
- [32] Schumann, J., Perkins, M., Dietze, P., Nambiar, D., Mitra, B., Gerostamoulos, D., *et al.* (2021) The Prevalence of Alcohol and Other Drugs in Fatal Road Crashes in Victoria, Australia. *Accident Analysis & Prevention*, **153**, Article 105905. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2020.105905>
- [33] Zitoun, S., Baudouin, E., Corruble, E., Vidal, J., Becquemont, L. and Duron, E. (2022) Use of Potentially Driver-Impairing Drugs among Older Drivers. *BMC Geriatrics*, **22**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02726-5>
- [34] Kriikku, P., Wilhelm, L., Rintatalo, J., Hurme, J., Kramer, J. and Ojanperä, I. (2014) Pregabalin Serum Levels in Apprehended Drivers. *Forensic Science International*, **243**, 112-116. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.06.030>
- [35] Snead, O.C. and Gibson, K.M. (2005)  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid. *New England Journal of Medicine*, **352**, 2721-2732. <https://doi.org/10.1056/nejmra044047>
- [36] Liakoni, E., Dempsey, D.A., Meyers, M., Murphy, N.G., Fiorentino, D., Havel, C., *et al.* (2018) Effect of  $\gamma$ -Hydroxybutyrate (GHB) on Driving as Measured by a Driving Simulator. *Psychopharmacology*, **235**, 3223-3232. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5025-2>
- [37] Liakoni, E., Walther, F., Nickel, C.H. and Liechti, M.E. (2016) Presentations to an Urban Emergency Department in Switzerland Due to Acute  $\gamma$ -Hydroxybutyrate Toxicity. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **24**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0299-z>
- [38] Couper, F. and Logan, B. (2001) GHB and Driving Impairment. *Journal of Forensic Sciences*, **46**, 919-923. <https://doi.org/10.1520/jfs15070j>
- [39] Grymonprez, M., Simoons, C., Steurbaut, S., De Backer, T.L. and Lahousse, L. (2021) Worldwide Trends in Oral Anti-coagulant Use in Patients with Atrial Fibrillation from 2010 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EP Europace*, **24**, 887-898. <https://doi.org/10.1093/europace/euab303>
- [40] Bennett, P.N., Bohm, C., Harasemiw, O., Brown, L., Gabrys, I., Jegatheesan, D., *et al.* (2021) Physical Activity and Exercise in Peritoneal Dialysis: International Society for Peritoneal Dialysis and the Global Renal Exercise Network Practice Recommendations. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **42**, 8-24. <https://doi.org/10.1177/08968608211055290>
- [41] Christou, G.A. and Kiortsis, D.N. (2015) The Efficacy and Safety of the Naltrexone/Bupropion Combination for the Treatment of Obesity: An Update. *Hormones*, **14**, 370-375. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1600>
- [42] Maglione, M.A., Raaen, L., Chen, C., Azhar, G., Shahidinia, N., Shen, M., *et al.* (2018) Effects of Medication Assisted Treatment (MAT) for Opioid Use Disorder on Functional Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, **89**, 28-51. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.03.001>
- [43] Ray, W.A., Stein, C.M., Daugherty, J.R., Hall, K., Arbogast, P.G. and Griffin, M.R. (2002) COX-2 Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Serious Coronary Heart Disease. *The Lancet*, **360**, 1071-1073. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11131-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11131-7)
- [44] VIOXX. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/21647\\_vioxx\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21647_vioxx_lbl.pdf)