

# עומס תרופתי פסיכותרופי ואנטי-כולינרגי בקשישים מעורבי תאונות דרכים בישראל

רן ניסן<sup>1,2</sup>, אביטל הרשקוביץ<sup>3,2</sup>, ארי הרשפלד<sup>3</sup>, מיכאל שטיין<sup>3,4</sup>, שמואל  
פוקס<sup>5</sup>

1. שירותי רוקחות, מ.ר רבין-בילינסון, 2. בית חולים גריאטרי-שיקומי "בית רבקה", 3. הפקולטה לרפואה  
ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, 4. מערך הטראומה, מ.ר רבין-בילינסון, 5. המערך לקרדיולוגיה, בית  
חולים "אסף הרופא"

מחבר מכותב:

רן ניסן

בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, רחוב ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה 49100

טלפון: 03-9376917, נייד: 054-4892333, פקס:

דוא"ל: ranni@clalit.org.il

## Psychotropic and anticholinergic drug burden among elderly Israeli patients involved in traffic accidents

Ran Nissan<sup>1,2</sup>, Avital HersHKovitz<sup>2</sup>, Ari Hirshfeld<sup>3</sup>, Michael Stein<sup>4</sup>,  
Shmuel Fuchs<sup>5</sup>

1. Pharmacy services, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, 2. Beit Rivka Geriatric  
Rehabilitation Center, 3. Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, 4. Trauma unit,  
Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, 5. Cardiology Institute, Assaf Harofe Medical  
Center

## תקציר

הקדמה: האוכלוסייה מזדקנת בעשורים האחרונים. מגמה זו צפויה להביא לעלייה במספר רשיונות הנהיגה בקרב קשישים ובכמות הנהיגה הפעילה בקבוצה זו, כמו גם בכמות הקשישים העצמאיים והניידים. השפעתן של תרופות על הכשירות לנהיגה בקשישים עשויה להיות משמעותית.

מטרות: לאפיין את הקשישים מעורבי תאונות דרכים אשר התאשפזו בבית חולים בלינסון מבחינת מצבי מחלה ותרופות פסיכותרופיות אותן נטלו טרם התאונה, להעריך את שכיחות העומס התרופתי האנטי-כולינרגי באוכלוסייה זו ולבחון השפעתו על תוצאים קליניים לאחר התאונה.

שיטות: מחקר חתך רטרוספקטיבי של קשישים מעל גיל 65, מבוטחי "הכללית", אשר היו מעורבים בתאונות דרכים (נהגים והולכי רגל) והתאשפזו בבית החולים בלינסון בעקבות התאונה בשנים 2005-2015, תוך שימוש בנתוני מאגר הטראומה של בית החולים. לכל חולה, חושב ניקוד צ'רלסון להערכת קו-מורבידיות ונשלפו נתוני ניפוק התרופות מבית המרקחת ב 3 החודשים שקדמו לתאונה תוך התמקדות בניפוק תרופות פסיכותרופיות (בנזודיאזפינים, נוגדי דכאון ואנטי-פסיכויטיים). הערכת העומס התרופתי האנטי-כולינרגי לכל חולה בוצע באמצעות סולם (ACB) Anticholinergic cognitive burden. תוצאים קליניים שנבחנו הם חומרת הטראומה [NISS) New injury severity score), (GCS) Glasgow coma scale], מספר ימי אשפוז, צורך בהגעה לטיפול נמרץ, צורך בניחות באשפוז ותמותה בתוך 30 יום מהטראומה.

תוצאות: במחקר נכללו 291 חולים (98 נהגים, 193 הולכי הרגל) נפגעו משמעותית יותר כתוצאה מהתאונה בהשוואה לנהגים בהתבסס על התוצאים הקליניים שנבחנו. האוכלוסייה ניפקה בממוצע 8.1 תרופות סיסטמיות בתקופה של 3 החודשים טרם התאונה. כ 36.7% ניפקו תרופה פסיכותרופית ( 27.1%, 16.4% ו 2.4% בנזודיאזפינים או דומיהם, נוגדי דכאון ותרופות אנטי-פסיכויטיות בהתאמה). 32.3% היו בעלי עומס אנטי-כולינרגי משמעותי לפי ניקוד  $ACB > 1$ . לא נמצאו הבדלים מובהקים בשכיחות השימוש בתרופות פסיכותרופיות ו/או בניקוד  $ACB$  בין נהגים להולכי רגל וגם לא בתוצאים קליניים שלאחר התאונה בין נהגים ו/או הולכי רגל עם עומס אנטי-כולינרגי גבוה ( $ACB > 1$ ) לנמוך ( $ACB \leq 1$ ). היוצא מהכלל הוא ניקוד NISS גבוה יותר שנראה בקרב הולכי רגל עם עומס אנטי-כולינרגי נמוך יותר בהשוואה לאילו עם עומס אנטי-כולינרגי גבוה.

מסקנות: שכיחות השימוש בתרופות פסיכותרופיות ואנטי-כולינרגיות גבוהה בקרב קשישים מעורבי תאונות דרכים. עומס אנטי-כולינרגי גבוה טרם התאונה לא נמצא כמנבא תוצאים קליניים שליליים יותר לאחר התאונה. טראומה משמעותית יותר צפויה בקרב הולכי הרגל בהשוואה לקבוצת הנהגים.

## מבוא

שיעור הקשישים בקרב האוכלוסייה במגמת עלייה בשנים האחרונות. ההערכות מדברות על כך שבשנת 2030 כ- 20% בקירוב מהאוכלוסייה תהיה מעל גיל 65<sup>1</sup>. מגמה זו צפויה להביא לעלייה במספר רשיונות הנהיגה בקרב נהגים קשישים ובכמות הנהיגה הפעילה בקרב קבוצת גיל זו<sup>2</sup>. כמו גם לעלייה במספר הקשישים הניידים המעורבים כהולכי רגל בתאונות דרכים. יחד עם זאת, האוכלוסייה המבוגרת מתאפיינת בשימוש במספר רב של תרופות. יותר מ-40% מאוכלוסיית הקשישים האמבולטוריים מעל גיל 65 צורכים לפחות 5 תרופות מידי שבוע. מצב זה נובע בין השאר כתוצאה מריבוי מצבי מחלה באוכלוסייה זו. מנגד, ככל שעולה מספר התרופות הנלקחות גוברים הסיכויים לבעיות הקשורות לתרופות ובכללן תגובות בין תרופתיות ותופעות לוואי<sup>3</sup>. מגמת השימוש בתרופות החמירה בעשור האחרון, עם עלייה של כמעט פי 2 בתוך עשור בצריכה הקבועה של 5 תרופות מרשם ויותר בקרב האוכלוסייה הקשישה בארה"ב<sup>4</sup>. ההשפעה של תרופות על הכשירות לנהיגה בקרב אוכלוסיה זו עשויה להיות משמעותית, וזאת בשל פגיעה אפשרית בראייה, קוגניציה ו/או היכולות המוטוריות הנדרשות עבור נהיגה בטוחה. השפעות אילו יכולות לעיתים קרובות להתרחש מבלי שהנהג יהיה מודע לאפשרות זו ובכך להיות גורם התורם לתאונות דרכים<sup>5</sup>. קבוצות רבות של תרופות נחקרו בעבר ונמצאו כפוגעות ביכולת הנהיגה על סמך מבחני דרך, סימולציות נהיגה ואף מחקרי תאונות דרכים. ביניהן לתרופות פסיכורופיות (כגון: ברביטורטים, בנזודיאזפינים, תרופות היפנוטיות שאינן בנזודיאזפינים, נוגדי דכאון טריציקליים, נוגדי דכאון ממשפחת SSRIs, אנטי-פסיכוטיים) ותרופות אנטי-כולינרגיות (כגון: תרופות לטיפול בשלפוחית רגיזה, הרחבת דרכי האוויר במחלות חסימתיות של מערכת הנשימה, הורדת תנועתיות המעי בתסמונת המעי הרגיז, הרחבת אישונים, טיפול בתסמונות אקסטרה-פירמידליות) תרומה משמעותית<sup>2,5</sup>. ההערכה היא ששליש עד חצי מהתרופות הנפוצות הנרשמות לקשישים הן בעלות תכונות אנטי-כולינרגיות, וזאת בשל מספר רב של תרופות בהן ההשפעה האנטי-כולינרגית הינה תופעת לוואי ולא השפעה מתוכננת<sup>6,7</sup>. לתרופות אנטי-כולינרגיות יש, בגיל המבוגר, יחס תועלת/סיכון נמוך והשימוש בהן עלול להוביל למצבי בלבול וירידה בתפקוד הקוגניטיבי והפיזי, שינויים בלחץ הדם עקב שינויי תנוחה ונפילות<sup>8-11</sup>. הקשישים נמצאים בסיכון מוגבר להשפעה האנטי-כולינרגית מאחר וכמות המוליד העצבי אצטיל-כולין יורדת עם הגיל. בנוסף, עקב ריבוי מחלות העולה עם הגיל, הסיכון לשימוש ביותר מתרופה אחת עם השפעה אנטי-כולינרגית עולה<sup>12</sup>.

קריטריוני Beers המגדירים את רשימת התרופות שאינן מתאימות לקשישים על סמך דעת מומחים ממליצים להימנע מתרופות אנטי-כולינרגיות לאור הפוטנציאל של תרופות אילו להשרות תופעות לוואי הכוללות בין השאר ראייה מטושטשת, סדציה ובלבול והסיכון הכרוך בתופעות אילו באוכלוסייה המבוגרת<sup>13</sup>.

כמו כן, תרופות אילו עשויות להביא לפגיעה ביכולת הויזואלית-מוטורית<sup>14</sup> ובכך בעקיפין לתרום לארעות התאונה. למרות ההכרה בתוצאים שליליים תחת טיפול בתרופות אנטי-כולינרגיות, חלה עלייה ברישום תרופות אילו בשנים האחרונות בקרב האוכלוסייה הקשישה<sup>15,16</sup>, ביניהם גם נהגים פעילים והולכי רגל רבים. נכון להיום אין מספיק מידע לגבי שכיחות העומס התרופתי הפסיכוטרופי בכלל והאנטי-כולינרגי בפרט בקרב קשישים מעורבי תאונות דרכים בישראל (הולכי רגל אל מול נהגים). תוצאות המחקר והשימוש בכלים לכימות העומס האנטי-כולינרגי המיושמים במחקר זה עשויים להשפיע על הגברת המודעות להקטנת שימוש בתרופות בקרב קשישים בכלל ובנהגים בפרט.

## **מטרות**

מטרות מחקר זה הן: 1) לאפיין את הקשישים מעל גיל 65 שהיו מעורבים בתאונות דרכים בישראל ואשר הגיעו למרכז הטראומה במרכז רפואי רבין, ביי"ח בילינסון (נהגי רכב אל מול הולכי רגל) מבחינת מצבי מחלה ותחלואה, תרופות פסיכוטרופיות וסוג התרופות אותן נטלו טרם התאונה, 2) להעריך את שכיחות העומס האנטי-כולינרגי בקרב אוכלוסיית זו ו- 3) לבחון האם לעומס אנטי-כולינרגי משמעותי השפעה על תוצאים קליניים בתקופת הזמן המיידית לאחר התאונה.

## **שיטות**

### **תבנית המחקר ומשתתפים**

מחקר חתך רטרוספקטיבי זה התבסס על נתוני חולים מבוטחי קופ"ח "כללית" שנלקחו מתוך מאגר הטראומה מרכז רפואי רבין – ביי"ח בילינסון (חלק ממסד הנתונים הארצי של היחידה לחקר טראומה ורפואה דחופה במכון גרטנר של משרד הבריאות). משתתפי המחקר היו כלל מבוטחי "כללית" נהגי רכב והולכי רגל מעל גיל 65 אשר היו מעורבים בתאונות דרכים בין השנים 2005-2015 אשר טופלו במערך הטראומה ואושפזו בעקבות התאונה. נלקחו רק חברי קופ"ח "כללית", שכן עבורם יש גישה למרשמים ותרופות שנופקו ותועדו במערכות המידע של "כללית" טרם מעורבותם בתאונה. הוצאו ממחקר זה חולים שעל סמך מכתב הקבלה שלהם היה חשד להרעלת אלכוהול או שימוש בסמים שעשויים היו להוביל לתאונה או חולים עם אבחנה של דמנציה ו/או כאילו המקבלים טיפול תרופתי למחלת האלצהיימר (בהתאם לניפוקי תרופות כמפורט בהמשך).

### **אמצעים ומידע שנאסף**

נתוני החולים נאספו ועובדו רק לאחר קבלת אישור וועדת הלסינקי המוסדית לביצוע המחקר. עבור כל חולה נאספו נתונים מתוך מאגר הטראומה הכוללים מידע דמוגרפי (מין, גיל, איזור מגורים, לאום), איזור התאונה,

מחלות רקע וכן תוצאים קליניים שונים לאחר התאונה, כולל ניקוד המאפיין את חומרת הטראומה (<sup>17,18</sup>New Injury severity score, Glasgow coma scale<sup>19</sup>), משך האשפוז, צורך בהגעה ליחידה לטיפול נמרץ, צורך בניתוח בעקבות הטראומה ושרידות בתוך 30 יום מהתאונה. כמו כן נשלפו נתונים אודות ניפוקי התרופות של החולים בבתי המרקחת מתוך מאגרי המידע של קופ"ח "כללית" ב3 החודשים שקדמו לתאונה על מנת לא לפספס ניפוקי תרופות של חולים כרוניים המושכים תרופותיהם אחת ל3 חודשים. עבור כל חולה נבדקו מספר סוגי התרופות הסיסטמיות שרכש וכן חשיפה לתרופות פסיכותרופיות שונות בינהן תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים (כולל תרופות ממשפחת ה Z drugs), נוגדי דכאון ותרופות אנטי-פסיכוטיות. דגש הושם על חשיפה לתרופות אנטי-כולינרגיות. סיווג התרופות לתת משפחות בוצע ע"י רוקח קליני בהתאם לקודי ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) של התרופות.

#### הערכת העומס האנטי-כולינרגי

הערכת הפוטנציאל והעומס האנטי-כולינרגי התבסס על סולם מקובל להערכת אפקט אנטי-כולינרגי, סולם Anticholinergic cognitive burden score (ACB)<sup>9,20,21</sup> בהתאם לרשימת תרופותיו של כל חולה. סולם זה מבוסס על מודל שפותח ע"י מומחים במטרה לתת ניקוד שישקף את העומס התרופתי האנטי-כולינרגי הקיים במטופל הספציפי ובכך להעריך את הסיכון לתופעות לוואי אנטי-כולינרגיות בקרב קשישים. בין השאר סולם ACB מעריך את ההשפעה הקוגניטיבית של הטיפול בתרופות אנטי-כולינרגיות. הסולם מתבסס על ניקוד תרופות לפי סולם אורדינלי, בהתאם לדרגת הפוטנציאל האנטי-כולינרגי של אותה תרופה: 0 = מוגבל או לא קיים, 1 = אפקט אנטי-כולינרגי אפשרי חלש (בהתבסס על מחקרי In-vitro אך לא על סמך מחקרים בבני אדם), 2 = בינוני מוכח, 3 = חזק מוכח. ציון ACB האישי לכל חולה יהיה סיכום הניקוד שניתן לכל תרופה אנטי-כולינרגית אותה נטל החולה. בהתאם עומס אנטי-כולינרגי משמעותי הוגדר ככזה בו ניקוד ACB הינו גדול מ1.

#### הערכת תחלואה

הערכת התחלואה התבססה על איסוף נתונים מתוך מכתבי הקבלה ו/או השחרור של כל חולה לגבי ההיסטוריה הרפואית ורשימת אבחנותיו. באמצעות ההיסטוריה הרפואית חושב אינדקס התחלואה הקו-מורבידית (Charlson comorbidity index)<sup>22,23</sup> לכל חולה. אינדקס זה מבוסס על 19 אבחנות רפואיות שונות המקבלות כל אחת ניקוד המרכיב ניקוד סופי כולל. האינדקס לוקח בחשבון את גילו של החולה. Charlson

comorbidity index משמש רבות במחקר רפואי היות ועבר תיקוף למצב התחלואה של חולים במסגרות רפואיות שונות.

### אנליזה סטטיסטית

האנליזה הסטטיסטית למחקר זה בוצעה תוך שימוש בתוכנת SAS, גרסה 9.4. משתנים רציפים מוצגים ע"י הממוצע וסטיות התקן שלהם. משתנים קטגוריאליים ע"י מספר החולים (אחוז שלהם מהאוכלוסייה). השוואה בין קבוצות במקרה של משתנים רציפים בוצעה על ידי מבחן T test. עבור השוואה בין הקבוצות במקרה של משתנים קטגוריאליים בוצע שימוש במבחן חי-בריבוע (עבור יותר משתי ערכים קטגוריאליים) או מבחן פישר המדויק (עבור שתי ערכים קטגוריאליים). מובהקות סטטיסטית הוגדרה כערך p דו-צדדי שהוא מתחת ל 0.05.

### תוצאות

#### אוכלוסיית המחקר

במחקר נכללו 294 חולים מבוטחי קופ"ח כללית אשר עברו תאונת דרכים ובגינה אושפזו בבית החולים "בילינסון", מתוכם נשארו 291 חולים - 98 נהגי רכב ו 193 הולכי רגל (3 חולים הוצאו מהאנליזה). מאפייני כלל קבוצת החולים וכן מדדים ותוצאים קליניים של כל תת קבוצה מפורטים בטבלה מספר 1. גיל אוכלוסיית המחקר נע סביב 76, מרביתם גברים (59.7%) עם מעל 3 מצבי תחלואה כרוניים ברקע וניקוד צ'רלסון לקו-מורבידיות ממוצע של 4.6 (ניקוד בינוני). מרבית המעורבים בתאונת דרכים פונו באמבולנס מאתר התאונה (84.8%) ולא הגיעו עצמאית למיון. בהתייגותם, מעל מחצית מהחולים קיבלו ניקוד גלזגו מקסימלי של 15 כך שהיו בהכרה מלאה. לאחר ההגעה למיון מרבית החולים היו יציבים יחסית כך שרובם לא נדרשו לחדר טראומה (51.2%), ניתוח (71.1%) ו/או שהיה בטיפול נמרץ (76%). ממוצע ימי ההנשמה של כלל האוכלוסייה עמד על 0.6 ימים פר חולה. משך האשפוז החציוני של האוכלוסייה היה כ-5 ימים כאשר רוב מוחלט של החולים שוחררו בחיים לאחר התאונה (89%) ועם צפי לסטטוס התאוששות מלא בעקבותיה (72.1%). בבחינת ההבדלים בין אוכלוסיית הנהגים להולכי הרגל, מרבית הולכי הרגל היו נשים (54.4%) לעומת רוב כמעט מוחלט של גברים בקרב הנהגים (87.7%). הולכי הרגל היו מעט יותר מבוגרים (76.8 מול 74.8,  $p=0.018$ ) ועם פחות מצבי מחלה כרוניים (2.8 מול 3.7,  $p=0.001$ ), אך ללא הבדל משמעותי בניקוד צ'רלסון לקו-מורבידיות בין הקבוצות. בבחינת התוצאים שלאחר התאונה, אוכלוסיית הולכי הרגל נפגעה יותר כתוצאה מהתאונה בהשוואה לנהגים כפי שהתבטא בהבדלים מובהקים בין הקבוצות בניקוד גלזגו (ניקוד 13.1 מול 14.4,  $p<0.001$ ), בשכיחות הפינוי באמבולנס מאתר התאונה (90.1% מול 74.4%,  $p<0.001$ ), בניקוד (NISS) new injury severity score (לדירוג הטרומה) (21.1 מול 12.1,  $p<0.001$ ), בשכיחות ההגעה לחדר טראומה (53.4% מול 35.7%,  $p=0.004$ ), ניתוח באשפוז (32.6% מול 21.4%,

$p=0.05$ ), ימי ההנשמה הממוצעים (0.8 מול 0.2,  $p=0.05$ ), שחרור בחיים לאחר האשפוז (84.9% מול 96.6%,  $p=0.001$ ) וסטטוס התאוששות צפוי מלא לאחר התאונה (65.8% מול 84.6%,  $p=0.007$ ).

#### עומס תרופתי פסיכותרופי ואנטי-כולינרגי באוכלוסייה

הצגת העומס התרופתי בקרב אוכלוסיית המחקר מפורטת בטבלה מספר 2 והעומס האנטי-כולינרגי בגרף מספר 1. אוכלוסיית הקשישים מעורבי תאונות הדרכים ניפקו בממוצע 8.1 תרופות סיסטמיות שונות בתקופה של 3 החודשים שקדמו לתאונה, כ 36.7% מהמעורבים ניפקו לפחות תרופה פסיכותרופית קלאסית אחת (תרופות היפנוטית ממשפחת הבנזודיאזפינים או ממשפחת ה Z drugs, תרופה אנטי-דכאונית, תרופה אנטי-פסיכוטית) כאשר שיעור זה עלה ל 52.5% במידה ומכלילים גם חולים עם עומס אנטי-כולינרגי משמעותי ( $1 < ACB$ ) כאלו המטופלים בתרופות פסיכותרופיות. בבחינת השימוש הספציפי בתת קבוצות של תרופות פסיכותרופיות באוכלוסיית המחקר נמצא ש 27.1%, 16.4% ו 2.4% ניפקו בנזודיאזפינים או דומיהם, נוגדי דכאון ותרופות אנטי-פסיכוטיות בהתאמה בתקופה של 3 חודשים טרם התאונה. בממוצע כל מעורב ניפק 1.4 תרופות אנטי-כולינרגיות בממוצע בתקופה זו כאשר 32.3% מהאוכלוסייה היו בעלי עומס אנטי-כולינרגי משמעותי בהתאם לניקוד ACB. בבחינת הבדלים בין תת אוכלוסיית הנהגים להולכי הרגל, לא נמצאו הבדלים מובהקים בין תתי האוכלוסיות במספר התרופות בכלל והפסיכותרופיות בפרט, שכיחות השימוש בהן או העומס האנטי-כולינרגי.

#### השפעת עומס אנטי-כולינרגי על תוצאים קליניים באוכלוסיית הנהגים

השוואה בין תוצאים קליניים שונים לאחר התאונה בקרב אוכלוסיית הנהגים ואוכלוסיית הולכי הרגל, בפילוחם לפי עומס אנטי-כולינרגי ניתן למצוא בטבלה מספר 3 ו-4 בהתאמה. 31.6% מהנהגים ( $n=31$ ) היו עם עומס אנטי-כולינרגי משמעותי טרם התאונה (בעלי ניקוד  $1 < ACB$ ). לא נמצאו הבדלים מובהקים בתוצאים בעקבות התאונה בין נהגים עם עומס אנטי-כולינרגי גבוה לנמוך בהתייחס לניקוד גלזגו, ניקוד NISS, מספר ימי אשפוז, צורך בניתוח, אשפוז בטיפול נמרץ ותמותה בתוך 30 יום מהתאונה. אוכלוסיית הולכי הרגל הציגה תמונה דומה, כאשר 32.6% מהולכי הרגל ( $n=63$ ) היו עם עומס משמעותי טרם התאונה (בעלי ניקוד  $1 < ACB$ ). ההבדל המובהק היחידי שנמצא הוא בניקוד NISS שנמצא כגבוה יותר (טראומה חמורה יותר) בקרב הולכי רגל עם עומס אנטי-כולינרגי נמוך ( $ACB \leq 1$ ) בהשוואה לגבוה ( $ACB > 1$ ) ( $p=0.016$ ).

מחקר זה שם לעצמו מטרה לאפיין את אוכלוסיית הקשישים מעורבי תאונות הדרכים שנדרשו לאשפוז ולהעריך את שכיחות העומס הפסיכוטרופי והאנטי-כולינרגי בקרב אוכלוסייה זו, תוך בדיקת השפעתו של עומס אנטי-כולינרגי בקרב תת אוכלוסיית הנהגים והולכי הרגל על תוצאים קליניים לאחר התאונה. למיטב ידיעתנו זהו המחקר הראשון שבוצע בישראל המאפיין את תבנית השימוש בתרופות פסיכוטרופיות בכלל ואנטי-כולינרגיות בפרט בקרב קשישים מעורבי תאונות דרכים. מידע אודות בעיית ושכיחות השימוש בתרופות פסיכוטרופיות ואנטי-כולינרגיות בקרב האוכלוסייה הקשישה בישראל דלים<sup>24</sup> ולפיכך עולה חשיבות הנתונים המוצגים במחקר זה. הממצאים העיקריים העולים ממחקר זה הינם שהולכי רגל קשישים נפגעים משמעותית יותר כתוצאה מתאונת דרכים בהשוואה לנהגים, זאת בהתחשב בתוצאים הקליניים הגרועים יותר שלהם לאחר התאונה. ממצא זה אינו מפתיע בהתחשב שהולכי רגל חשופים יותר לפגיעה וחסרי אמצעי מיגון (חגורת בטיחות, כריות אוויר, הרכב עצמו) אשר צפויים להפחית את עוצמת הפגיעה והטראומה המשניים לתאונה. ממצא מטריד יותר הינו השיעור הגבוה של קשישים עצמאיים בקהילה המעורבים בתאונות דרכים אשר מנפקים תרופות פסיכוטרופיות ו/או תרופות בעלות עומס אנטי-כולינרגי משמעותי (כשליש מהמעורבים), ללא הבדל בין אם מדובר בנהגים או הולכי רגל. תרופות אילו עשויות לתרום למעורבותם של אותם קשישים בתאונה. מסקר בריאות לאומי של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בישראל בשנים 2003-2004 עלה, כי 50% מבני 65 ומעלה דיווחו על שימוש בארבע תרופות מרשם לפחות "בשבוע האחרון"<sup>25</sup>. סקר נוסף תיאר שכ 25% מבני 70 ומעלה דיווחו על שימוש בתרופות פסיכוטרופיות במהלך השנה הקודמת<sup>25,26</sup>. ממצאינו מעידים על שכיחות גבוהה יותר של שימוש בתרופות פסיכוטרופיות בקרב אוכלוסיית הקשישים מעורבי תאונות הדרכים בהתאם לניפוקי תרופה פסיכוטרופית אחת לפחות ב 3 החודשים שקדמו לתאונה (מעל 33% מהמעורבים). שיעור שעולה למעל 50% במידה ומכלילים בקבוצה זו גם חולים בעלי עומס אנטי-כולינרגי משמעותי. שכיחות השימוש בתרופות פסיכוטרופיות במחקרינו אף גבוהה יותר מזה שדווח בשנת 2008 ע"י קופ"ח מכבי לפיהם כ-30% ממרשמי התרופות לקשישים מכילים תרופות אילו<sup>25</sup>. בישראל ובעולם ישנה מגמה בעשורים האחרונים של עלייה בשימוש בתרופות פסיכוטרופיות (נוגדי דכאון, בנזודיאזפינים ותרופות סדטיביות-היפנוטיות אחרות) בקרב חולים קשישים בקהילה<sup>27,28</sup>, מה שבהחלט מסביר את העלייה בשכיחות השימוש באוכלוסיית המחקר שלנו לעומת נתוני עבר מישראל אך כנראה שגם עשוי לרמז על שכיחות מוגברת של שימוש ספציפי בתרופות אילו בקרב קשישים המעורבים בתאונות דרכים המסתיימת באשפוז. מבין התרופות הפסיכוטרופיות בישראל, השימוש בבנזודיאזפינים הוא הנחקר ביותר בקרב האוכלוסייה הישראלית. שכיחות השימוש בבנזודיאזפינים באוכלוסיית מחקרנו (27.1% מהמעורבים) דומים לנתונים שפורסמו בעבר. מחקר חתך אורכי משנת 1999 בישראל דיווח על שכיחות שימוש של בנזודיאזפינים ב 25.4% מאוכלוסיית הקשישים<sup>28</sup>. שכיחות אשר עלתה ל 32% מנתונים עדכניים יותר משנת 2014 לגבי אוכלוסיית



הגיל 65 ומעלה<sup>29</sup>. הבעייה משמעותית לאור שימוש כרוני (ניפוקים למשך מעל חצי שנה) בתרופות אילו בקרב 59% מהקשישים בישראל<sup>29</sup>. קב' הקשישים במחקרינו הציגה שכיחות גבוהה יותר של שימוש בנוגדי דכאון (16.4%) לעומת השכיחות המתוארת באוכלוסיית הקשישים בישראל בעבר<sup>28</sup>. להבדיל, נראה שקיימת מגמה יציבה של שימוש בתרופות אנטי-פסיכוטיות לאורך השנים (סביב 2%) כאשר משווים את שכיחות השימוש באוכלוסיית מחקרנו לנתונים שכבר פורסמו<sup>28</sup>. הספרות הנוכחית אינה מכילה מידע לגבי מידת העומס התרופתי האנטי-כולינרגי באוכלוסייה הקשישה בישראל, אך על סמך ממצאינו נראה שעומס זה נמוך יחסית בהשוואה לשכיחות עומס משמעותי (לפי ניקוד ACB) של כמעט 50% בקשישים בארצות הברית<sup>30</sup>. במחקרנו לא מצאנו הבדלים בתוצאים הקליניים המידיים לאחר התאונה בקרב אוכלוסיית הנהגים והולכי הרגל ללא קשר לעומס האנטי-כולינרגי טרם התאונה, אולם יש לקחת בחשבון שלה ניתן להגיע למסקנה חד משמעית לגבי תרומת התרופות האנטי-כולינרגיות לתוצאים אילו היות ולא היה ברשותנו מידע על המשך השימוש בתרופות אילו לאחר התאונה (בזמן האשפוז). כמו כן, תוצאים קליניים לאחר התאונה תלויים בפקטורים חסרים רבים אשר לא ניתן לנטרל השפעתם, כגון: תנאי הדרך, הרכב המעורב, איזור הפגיעה האנטומי, הזמן עד מתן עזרה ראשונה ועוד<sup>31</sup>. מחקר עבר מישראל כבר הראה שתוצאי שרידות ארוכי טווח בקרב קשישים לאחר טראומה תלויים בפקטורים כגון גילו של הקשיש, מנגנון הטרומה וניקוד GCS לאחר הטרומה<sup>32</sup>, אם כי מחקר זה לא בדק השפעתן של תרופות על התוצאים הקליניים, כך שנושא זה עדיין דורש בירור. ההבדל המובהק היחידי שנמצא במחקרינו הוא בקרב הולכי הרגל, כאשר ניקוד NISS גבוה יותר (טראומה משמעותית יותר) דווקא נמצא בקרב אילו עם עומס אנטי-כולינרגי נמוך בהשוואה לבעלי עומס אנטי-כולינרגי גבוה. ממצא זה עשוי להיות מקרי בהינתן חוסר מידע על אופי התאונה שעשוי היה לשפוך אור נוסף על הסיבה למובהקות זו. מעבר לכך, לא נראה הבדל בקבוצת הולכי הרגל בניקוד GCS בתת קבוצת בעלי העומס האנטי-כולינרגי הגבוה לעומת הנמוך, מה שמחזק את האפשרות שאכן מדובר בממצא מקרי. תוצאות מחקרנו מחזקות את הצורך במתן אזהרה מתאימה ע"י אנשי המקצוע מתחום הרפואה לקשישים בקהילה לגבי האפשרות לתרומת תרופות לירידה ביכולת התגובה שלהם ואירעות של תאונות דרכים פוטנציאליות, שכן זו לא תמיד מתבצעת<sup>33</sup>. במיעוט המקרים ישנו תיעוד לשיחה בין קשישים לבין הרופא המטפל בנוגע לנהיגה<sup>34</sup> וביניהן גם תרופות שעשויות להשפיע על יכולת הקשיש לנהוג. מעבר לכך, תוצאות מחקר זה מעלות למודעות את השכיחות המוגברת והעולה של שימוש בתרופות פסיכטרופיות בקרב אוכלוסיית נהגים והולכי רגל נפגעי תאונות דרכים בישראל. למחקר זה מספר יתרונות, כולל טיב הנתונים שנאספו ואיכותם וכן הערכת שימוש בתרופות על בסיס ניפוקי תרופות בפועל מבתי המרקחת של הקופה. למרות זאת, ישנם גם חסרונות הנובעים מעצם גודל המדגם הקטן יחסית, היותו של מחקר זה רטרוספקטיבי, ההנחה שניפוקי תרופות אכן מתייחסות לנטילה בפועל וחוסר במידע לגבי המשך השימוש בתרופות אנטי-כולינרגיות בזמן אשפוזם של החולים לאחר התאונה. במסגרת מחקר זה לא ניתן היה להוכיח קשר בין השימוש בתרופות פסיכטרופיות

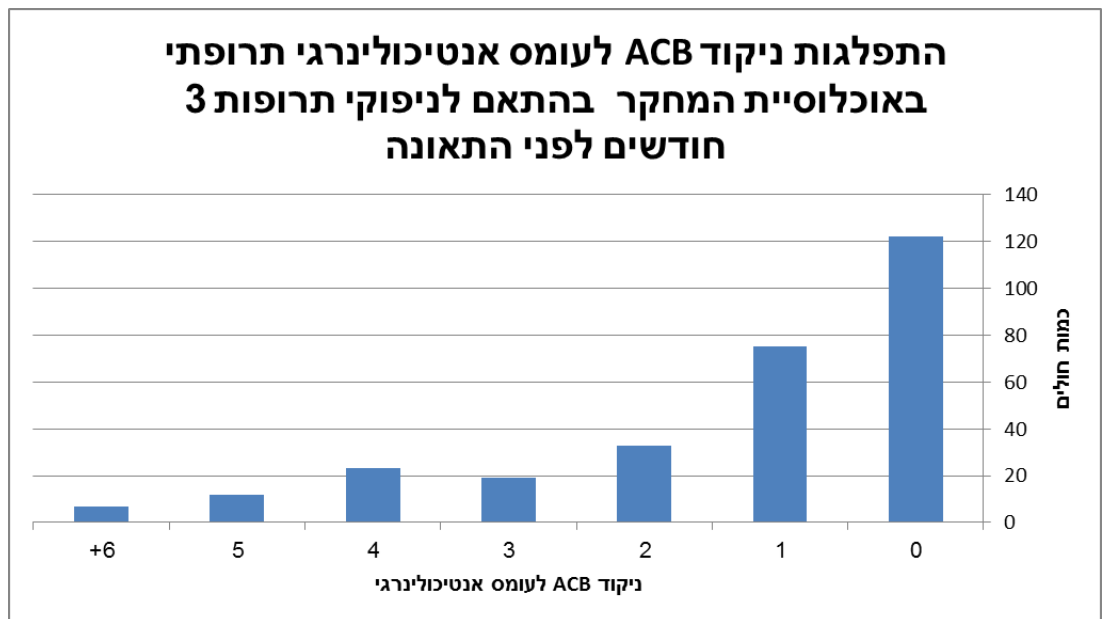
ואנטי-כולינרגיות לעצם התרחשות התאונה לאור העדר קבוצת בקרה מתאימה להשוואה וחוסר במידע לגבי הגורם האחראי לתאונה.

לסיכום, השכיחות של שימוש בתרופות פסיכותרופיות בקרב קשישים מעורבי תאונות דרכים (נהגים והולכי רגל כאחד) גבוהה יחסית לידוע לגבי השימוש בתרופות אילו בקרב קשישים בקהילה בישראל. תוצאות אילו עשויות להיות משניות לעלייה כללית בשימוש בתרופות אילו בקרב האוכלוסייה הקשישה בישראל במהלך השנים האחרונות אך גם עשויה לבטא קשר המעיד על תרומתן של תרופות פסיכותרופיות ואנטי-כולינרגיות להתרחשות תאונות הדרכים. מחקר זה מתאר לראשונה עומס אנטי-כולינרגי משמעותי בקרב תת אוכלוסייה קשישה זו אשר יש לתת עליו את הדעת. עומס אנטי-כולינרגי גבוה בנהגים ו/או הולכי רגל לא נמצא כמנבא תוצאים קליניים שליליים יותר לאחר התאונה אך לא נבדק כגורם לארעות התאונה עצמה.

תוצאות מחקר זה מדגישות את הצורך בהשקעת משאבים במטרה לצמצם שימוש בתרופות פסיכותרופיות ואנטי-כולינרגיות בקשישים, בוודאי בקרב קשישים החשופים לתאונות דרכים בין אם כנהגים או הולכי רגל. הנפגעים העיקריים הינם הולכי הרגל אך אין זה אומר שאין לבצע פעולות נדרשות לצמצום השימוש בתרופות אילו גם בקרב נהגים.

מחקרים נוספים נדרשים להתבצע לגבי הסיבות לעליית השימוש בתרופות פסיכותרופיות בכלל ואנטי-כולינרגיות בפרט בישראל בקשישים ולחיזוק הקשר בין השימוש בתרופות אילו להתרחשות התאונה. מידע נוסף חסר הוא בחינת השפעתן של תרופות אילו על התוצאים הקליניים המידיים והמאוחרים לאחר אשפוז הנובע מתאונות דרכים.

---



**טבלה מספר 1- מאפיינים קליניים ודמוגרפיים של אוכלוסיית המחקר**

מובהקות	קבוצות קשישים מעורבי תאונות דרכים			מאפייני הקבוצה
	סה"כ (n=291)	הולך רגל (n=193)	נהג רכב (n=98)	
<b>p-value</b>				
<b>מס' מצבי מחלה כרוניים</b>				
0.001	3.1±2.0	2.8±1.7	3.7±2.4	ממוצע ± סטיית תקן
	3	3	3	חציון
<b>ניקוד קו-מורבידיות (Charlson comorbidity index)</b>				
0.372	4.6±1.9	4.5±1.8	4.7±1.9	ממוצע ± סטיית תקן
	4	4	4.5	חציון
<b>גיל</b>				
0.018	76.1±6.9	76.8±6.7	74.8±7.0	ממוצע ± סטיית תקן
	76	77	74	חציון
<b>מספר ימי אשפוז</b>				
0.109	8.6±10.9	9.4±11.1	7.2±10.5	ממוצע ± סטיית תקן
	5.00	6.00	4.00	חציון
<b>מין</b>				
<.001	174 (59.7)	88 (45.6)	86 (87.7)	זכר, מס' (%)
<b>לאום</b>				
1.000	276 (94.8)	183 (94.8)	93 (94.9)	יהודים, מס' (%)
	15 (5.1)	10 (5.1)	5 (5.1)	ערבים, מס' (%)
<b>אתר התאונה</b>				
<.001	240 (82.4)	174 (90.1)	66 (67.3)	עיר, מס' (%)
	5 (1.7)	2 (1.0)	3 (3.0)	יישוב, מס' (%)
	17 (5.8)	7 (3.6)	10 (10.2)	איזור כפרי, מס' (%)
	29 (9.9)	10 (5.1)	19 (19.3)	לא ידוע, מס' (%)

<b>תת אתר התאונה</b>				
<.001	201 (69.0)	154 (79.7)	47 (47.9)	דרך עירונית, מסי (%)
	46 (15.8)	14 (7.2)	32 (32.6)	כביש מהיר, מסי (%)
	8 (2.7)	6 (3.1)	2 (2.0)	מדרכה, מסי (%)
	11 (3.7)	5 (2.5)	6 (6.1)	אחר, מסי (%)
	25 (8.5)	14 (7.2)	11 (11.2)	לא ידוע, מסי (%)
<b>איזור התאונה הספציפי</b>				
<.001	198 (68.0)	147 (76.1)	51 (52.0)	כביש, מסי (%)
	11 (3.7)	1 (0.5)	10 (10.2)	מחלף, מסי (%)
	34 (11.6)	16 (8.2)	18 (18.3)	צומת, מסי (%)
	4 (1.3)	2 (1.0)	2 (2.0)	אחר, מסי (%)
	44 (15.1)	27 (13.9)	17 (17.3)	לא ידוע, מסי (%)
<b>מצב נשימתי בהגעה למיון</b>				
0.412	210 (72.1)	133 (68.9)	77 (78.5)	נושם ללא עזרה, מסי (%)
	20 (6.8)	16 (8.2)	4 (4.0)	אינטובציה, מסי (%)
	56 (18.9)	40 (20.7)	15 (15.3)	מסיכת חמצן/אמבו, מסי (%)
	6 (2.0)	4 (2.0)	2 (2.0)	אחר/לא ידוע, מסי (%)
<b>הגעה לחדר טראומה</b>				
0.004	139 (47.7)	104 (53.8)	35 (35.7)	כן
	149 (51.2)	86 (44.5)	63 (64.2)	לא
<b>צורך בניחוח</b>				
0.055	84 (28.8)	63 (32.6)	21 (21.4)	כן
	207 (71.1)	130 (67.3)	77 (78.5)	לא
<b>אשפוז בטיפול נמרץ</b>				
0.006	70 (24.0)	56 (29.0)	14 (14.2)	כן
0.318	8.2±10.3	7.2±10.0	10.2±10.5	מסי ימי שהות, ממוצע (סטיית תקן)
0.051	0.6±3.5	0.8±4.2	0.2±1.6	מסי ימי הנשמה

<b>שחרר בחיים</b>				
0.001	259 (89.0)	164 (84.9)	95 (96.9)	כן
	32 (11.0)	29 (15.1)	3 (3.0)	לא
<b>סטטוס התאוששות צפוי</b>				
0.007	210 (72.1)	127 (65.8)	83 (84.6)	מלאה
	37 (12.7)	27 (13.9)	10 (10.2)	נכות קלה
	11 (3.7)	9 (4.6)	2 (2.0)	נכות קשה
	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0)	צמח
<b>פינוי ע"י אמבולנס</b>				
<.001	247 (84.8)	174 (90.1)	73 (74.4)	כן
<b>ניקוד גלזגו (Glasgow coma scale)</b>				
<.001	13.5±3.6	13.1±4.0	14.4±2.3	ממוצע ± סטיית תקן
	15	15	15	חציון
<b>ניקוד חומרת הפגיעה (New Injury severity score)</b>				
<.001	18.1±16.6	21.1±18.1	12.1±11.0	ממוצע ± סטיית תקן
	13	17	9	חציון

\*ערך p למובהקות נבדק בין קבוצת הנהגים לקבוצת הולכי הרגל באמצעות מבחן T-test למשתנים רציפים ומבחן Chi-square למשתנים קטגוריאליים.

**טבלה מספר 2 – עומס תרופתי ואנטי-כולינרגי של אוכלוסיית המחקר (על סמך ניפוקי תרופות 3 חודשים לפני התאונה)**

מובהקות	קבוצות קשישים מעורבי תאונות דרכים			פרמטרים
	סה"כ (n=291)	הולך רגל (n=193)	נהג רכב (n=98)	
				<b>מס' סוגי תרופות שנופקו</b>
p-value				ממוצע ± סטיית תקן
0.350	8.1±5.0	9.4.9±7	8.5±5.1	חציון
	8.0	8.0	8.0	ניפוק מעל 8 תרופות, מס' (%)
	154 (52.9)	102 (52.8)	52 (53.0)	<b>נוטלי תרופות פסיכותרופיות (לא כולל תרופות אנטי-כולינרגיות)</b>
	107 (36.7)	70 (36.2)	37 (37.7)	מטופלים שניפקו תרופה, מס' (%)
0.805	0.3±0.4	0.3±0.4	0.3±0.4	ממוצע ± סטיית תקן
	0.0	0.0	0.0	חציון
				<b>נוטלי תרופות פסיכותרופיות (כולל בעלי עומס אנטי-כולינרגי משמעותי)</b>
	153 (52.5)	100 (51.8)	53 (54.0)	מטופלים שניפקו תרופה, מס' (%)
0.715	0.5±0.5	0.5±0.5	0.5±0.5	ממוצע ± סטיית תקן
	0.0	0.0	0.0	חציון
				<b>תרופות אנטי-כולינרגיות שנופקו</b>
	169 (58.0)	114 (59.0)	55 (56.1)	מטופלים שניפקו תרופה, מס' (%)
0.515	1±1.01.	1.0±1.1	0.9±1.1	ממוצע ± סטיית תקן
	1.0	1.0	1.0	חציון
				<b>עומס תרופתי אנטי-כולינרגי – ניקוד ACB</b>
0.281	1.4±1.8	1.4±1.9	1.2±1.5	ממוצע ± סטיית תקן

	1.0	1.0	1.0	חציון
	197 (67.6)	130 (67.3)	67 (68.3)	ניקוד $ACB \leq 1$
	94 (32.3)	63 (32.6)	31 (31.6)	ניקוד $ACB > 1$
				<b>בנזודיאזפינים שנופקו</b> <b>(3 חודשים לפני)</b>
	79 (27.1)	50 (25.9)	29 (29.5)	מטופלים שניפקו תרופה, מסי (%)
0.224	$0.3 \pm 0.5$	$0.2 \pm 0.4$	$0.3 \pm 0.6$	ממוצע $\pm$ סטיית תקן
	0.0	0.0	0.0	חציון
				<b>נוגדי דכאון שנופקו</b> <b>(3 חודשים לפני)</b>
	48 (16.4)	33 (17.2)	15 (15.3)	מטופלים שניפקו תרופה, מסי (%)
0.889	$0.1 \pm 0.4$	$0.1 \pm 0.4$	$0.1 \pm 0.4$	ממוצע $\pm$ סטיית תקן
	0.0	0.0	0.0	חציון
				<b>אנטי-פסיכוטיים שנופקו</b> <b>(3 חודשים לפני)</b>
	7 (2.4)	3 (1.5)	4 (4.0)	מטופלים שניפקו תרופה, מסי (%)
0.252	$0.02 \pm 0.1$	$0.02 \pm 0.1$	$0.04 \pm 0.2$	ממוצע $\pm$ סטיית תקן
	0.0	0.0	0.0	חציון

\*ערך p למובהקות נבדק בין קבוצת הנהגים לקבוצת הולכי הרגל באמצעות מבחן T-test למשתנים רציפים ומבחן Chi-square למשתנים קטגוריאליים.



**טבלה מספר 3 – תוצאים קליניים בקרב נהגים בהתייחס לעומס תרופתי אנטי-כולינרגי**

מובהקות	אוכלוסיית הקשישים הנהגים מעורבי תאונות דרכים		תוצא קליני
	ניקוד $ACB > 1$ (n=31)	ניקוד $ACB \leq 1$ (n=67)	
p-value			
0.569	14.1±2.9	14.5±1.9	ניקוד גלגו (ממוצע ± סטיית תקן)
0.924	11.9±12.9	12.1±10.3	ניקוד NISS (ממוצע ± סטיית תקן)
0.437	.0±8.96	7.7±11.2	מספר ימי אשפוז (ממוצע ± סטיית תקן)
1.000	4 (12.9)	10 (14.9)	צורך בהגעה לטיפול נמרץ, מס' (%)
0.194	4 (12.9)	17 (25.3)	ניתוח באשפוז, מס' (%)
0.650	2 (6.4)	3 (4.4)	מוות בתוך 30 ימים מתאונה, מס' (%)

**טבלה מספר 4 – תוצאים קליניים בקרב הולכי רגל בהתייחס לעומס תרופתי אנטי-כולינרגי**

מובהקות	אוכלוסיית הקשישים הולכי הרגל מעורבי תאונות דרכים		תוצא קליני
	ניקוד $ACB > 1$ (n=63)	ניקוד $ACB \leq 1$ (n=130)	
0.758	12.9±4.3	13.1±3.9	ניקוד גלוגו (ממוצע ± סטיית תקן)
0.016	16.9±14.7	23.2±19.3	ניקוד NISS (ממוצע ± סטיית תקן)
0.592	8.6±13.7	9.7±9.6	מספר ימי אשפוז (ממוצע ± סטיית תקן)
1.000	18 (28.5)	38 (29.2)	צורך בהגעה לטיפול נמרץ, מס' (%)
0.419	18 (28.5)	45 (34.6)	ניתוח באשפוז, מס' (%)
0.832	10 (15.8)	19 (14.6)	מוות בתוך 30 ימים מתאונה, מס' (%)

1. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. **Older Americans Update 2010: Key Indicators of Well-Being**. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics, Washington, DC: U.S. Government Printing Office. July 2010, <http://www.agingstats.gov>.
2. LeRoy AA, Morse ML. **Multiple medications and vehicle crashes: analysis of databases**. <http://www.nhtsa.gov/DOT/NHTSA/Traffic%20Injury%20Control/Articles/Associated%20Files/810858.pdf>. Accessed June 6, 2018.
3. Pham CB, Dickman RL. **Minimizing adverse drug events in older patients**. Am Fam Physician. 2007 Dec 15; 76(12): 1837-44.
4. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS et al. **Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012**. JAMA. 2015 Nov 3; 314(17): 1818-31.
5. Hetland A, Carr DB. **Medications and impaired driving**. Ann Pharmacother. 2014 Apr; 48(4): 494-506.
6. Gerretsen P, Pollock BG. **Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety**. Expert Opin Drug Saf. 2011 Sep; 10(5): 751-65.
7. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. **Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people**. Expert Rev Clin Pharmacol. 2010; 3: 441-52.
8. Collamati A, Martone AM, Poscia A et al. **Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence**. Aging Clin Exp Res. 2016 Feb; 28(1): 25-35.
9. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. **Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people**. J Am Geriatr Soc. 2015 Jan; 63(1): 85-90.

10. Landi F, Russo A, Liperoti R et al. **Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population.** Clin Pharmacol Ther.. 2007; 81: 235-41.
11. Aizenberg D, Sigler M, Weizman A et al. **Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study.** Int Psychogeriatr. 2002; 14: 307-10.
12. Tariot PN, Patel SV, Cox C et al . **Age-related decline in central cholinergic function demonstrated with scopolamine.** Psychopharmacology (Berl). 1996; 125: 50-6.
13. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. **American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.** J Am Geriatr Soc. 2015 Nov; 63(11): 2227-46.
14. Naicker P, Anoopkumar-Dukie S, Grant GD et al. **Anticholinergic activity in the nervous system: Consequences for visuomotor function.** Physiol Behav. 2017 Mar 1; 170: 6-11.
15. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA et al. **Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data.** Age Ageing. 2014 Jul; 43(4): 515-21.
16. Kachru N, Carnahan RM, Johnson ML et al. **Potentially inappropriate anticholinergic medication use in community-dwelling older adults: a national cross-sectional study.** Drugs Aging. 2015 May; 32(5): 379-89.
17. Teasdale G, Jennett B. **Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.** Lancet 1974;2: 81-84.
18. Teasdale G. et al. **Adding up the Glasgow Coma Score.** Acta Neurochir. Suppl. 1979; 28: 13-6.
19. Osler T, Baker SP, Long W. **A Modification of the Injury Severity Score that Both Improves Accuracy and Simplifies Scoring.** J Trauma. 1997; 43: 922–925.
20. Boustani M, Campbell N, Munger S et al. **Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application.** Aging Health. 2008; 4(3): 311–20.
21. [http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB\\_scalelegal\\_size.pdf](http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scalelegal_size.pdf). Accessed 10 Feb 2018.

22. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ et al. **How to measure comorbidity. A critical review of available methods.** J Clin Epidemiol 2003; 56: 221–229.
23. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. **An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score.** BMC Cancer 2004; 4: 94.
24. חוברת "שימוש מושכל בתרופות בגיל המבוגר" – המועצות הלאומיות, משרד הבריאות, ינואר 2017.
25. טיפול מרובה תרופות לקשיש, דו"ח מבקר המדינה : דו"ח שנתי 61ב לשנת 2010
26. Grinshpoon A, Marom E, Weizman A et al. **Psychotropic drug use in Israel: results from the national health survey.** Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007; 9(5): 356-63.
27. Maust DT, Blow FC, Wiechers IR et al. **National Trends in Antidepressant, Benzodiazepine, and Other Sedative-Hypnotic Treatment of Older Adults in Psychiatric and Primary Care.** J Clin Psychiatry. 2017 Apr; 78(4): e363-e371.
28. Blumstein T, Benyamini Y, Chetrit A et al. **Prevalence and correlates of psychotropic medication use among older adults in Israel: cross-sectional and longitudinal findings from two cohorts a decade apart.** Aging Ment Health. 2012; 16(5): 636-47.
29. Steinman MA, Low M, Balicer RD et al. **Epidemic Use of Benzodiazepines among Older Adults in Israel: Epidemiology and Leverage Points for Improvement.** J Gen Intern Med. 2017 Aug; 32(8): 891-899.
30. West T, Pruchnicki MC, Porter K et al. **Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults.** J Am Pharm Assoc 2013; 53: 496–504
31. Yu W, Chen H, Lv Y et al. **Comparison of influencing factors on outcomes of single and multiple road traffic injuries: A regional study in Shanghai, China (2011-2014).** PLoS One. 2017 May 11; 12(5): e0176907.
32. Bala M, Kashuk JL, Willner D et al. **Looking beyond discharge: clinical variables at trauma admission predict long term survival in the older severely injured patient.** World J Emerg Surg. 2014 Jan 23; 9(1): 10.

33. Pollini RA, Waehrer G, Kelley-Baker T. **Receipt of Warnings Regarding Potentially Impairing Prescription Medications and Associated Risk Perceptions in a National Sample of U.S. Drivers.** J Stud Alcohol Drugs. 2017 Nov; 78(6): 805-813.
34. Betz ME, Kanani H, Juarez-Colunga E et al. **Discussions About Driving Between Older Adults and Primary Care Providers.** J Am Geriatr Soc. 2016 Jun; 64(6): 1318-23.