

lek. med. Radosław Wontor

**„Wpływ zespołu kruchości  
na powikłania wczesne i późne  
w ostrych zespołach wieńcowych”**

Rozprawa doktorska

## **IX. STRESZCZENIE**

### **Wprowadzenie**

Wraz ze starzeniem się społeczeństw w krajach rozwiniętych rośnie populacja osób w wieku podeszłym. Trendy demograficzne i epidemiologia choroby niedokrwiennej serca sprawiają, że w grupie wiekowej  $\geq 65$  r.ż. rośnie liczba pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Problem właściwej stratyfikacji ryzyka staje się coraz większym wyzwaniem w pracy kardiologa. Wiek metrykalny jest uznanym silnym czynnikiem ryzyka powikłań oraz złego rokowania w ostrych zespołach wieńcowych i jest używany w powszechnie rekomendowanych skalach ryzyka. Nie zawsze jednak odzwierciedla wiek biologiczny, który wydaje się być dokładniejszym parametrem określającym kondycję pacjenta. W ostatnim okresie wzrasta zainteresowanie wielkimi zespołami / problemami geriatrycznymi (ang. Geriatric Giants), do których należą m. in. zespół kruchości, zaburzenia funkcji poznawczych i wielochorobowość. Zespół kruchości jest wskazywany w literaturze jako czynnik ryzyka powikłań oraz gorszego rokowania. Podobny wpływ przypisuje się zaburzeniom funkcji poznawczych oraz wielochorobowości, jakkolwiek obecne są rozbieżności. Co istotne, niewiele jest publikacji, w których łącznie oceniano zespół kruchości i zaburzenia funkcji poznawczych („Cognitive Frailty”, CF). Dodatkowo połączenie oceny geriatrycznej z rutynowo stosowanymi skalami ryzyka może zwiększyć moc predykcyjną w przewidywaniu ryzyka zgonu.

### **Cele pracy**

Celem pracy było zbadanie wpływu zespołu kruchości w grupie pacjentów w wieku podeszłym hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego na powikłania

wewnątrzszpitalne i późne (w obserwacji 6-miesięcznej) oraz na śmiertelność 6-miesięczną. Dodatkowo oceniono znaczenie wielochorobowości, a także zaburzeń funkcji poznawczych, co pozwoliło określić znaczenie współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty” w badanej grupie pacjentów. Ponadto postanowiono zbadać, czy połączenie powszechnie używanej skali Grace z oceną geriatryczną zwiększy moc predykcyjną w przewidywaniu zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 196 pacjentów w wieku podeszłym (od 65 do 97 lat, średnia wieku wyniosła 74,4 lat) z rozpoznaniem głównym ostrego zespołu wieńcowego (odpowiednio 98 osób ze STEMI i 98 z NSTEMI-ACS). Z dokumentacji medycznej zaczerpnięto wybrane dane demograficzne, anamnestyczne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych oraz informacje o wystąpieniu powikłań wewnątrzszpitalnych, do których zaliczono: krwawienie duże wg skali TIMI, komorowe zaburzenia rytmu - sVT i nsVT, zaburzenia rytmu i przewodzenia wymagające stymulacji, nagłe zatrzymanie krążenia, wczesną zakrzepicę w stencie, ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III-IV, udar mózgu, wydłużoną hospitalizację > 8 dni i zgon wewnątrzszpitalny. Ryzyko śmiertelności 6 - miesięcznej obliczono wg skali GRACE 2.0. W trakcie hospitalizacji przeprowadzono ocenę zespołu kruchości przy zastosowaniu polskiej adaptacji kwestionariusza Tilburg (ang. Tilburg Frailty Indicator, TFI), a także ocenę zaburzeń funkcji poznawczych za pomocą Kwestionariusza Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego MMSE (ang. The Mini-Mental State Examination). Do oceny wielochorobowości posłużono się skalą CAD specific index. Po 6 miesiącach uzyskano informację o wystąpieniu późnych powikłań, które zdefiniowano jako wystąpienie ponownego ostrego zespołu wieńcowego, ponownej rewaskularyzacji, udaru mózgu lub zgonu. Osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego założeniach i przebiegu oraz wyraziły świadomą zgodę. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 12 (TIBCO Software Inc.) i arkusza kalkulacyjnego EXCEL (Microsoft).

## Wyniki

W badanej grupie średni wiek wyniósł 74,4 lata, zanotowano przewagę mężczyzn (60,7% vs 39,3% kobiet), u 90,8% pacjentów podjęto strategię inwazyjną. Zespół kruchości oceniany za pomocą skali Tilburg Frailty Indicator stwierdzono u 69,9% pacjentów, w tym

łagodny u 42,3%, a umiarkowany lub ciężki u 27,6%. Średnia punktacja wyniosła  $6,7 \pm 2,9$  pkt. Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane wg sali Mini Mental State Examination rozpoznano u 64,3% chorych, w tym łagodne (bez otępienia) u 26%, otępienie w stopniu lekkim u 29,1%, otępienie w stopniu średnim u 8,7%, otępienie głębokie 0,5%. Średnia punktacja wyniosła  $24,3 \pm 4,2$  pkt. Ocena ogólna Indeksu wielochorobowości wyniosła  $2,1 \pm 1,9$  pkt. Pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości byli istotnie starsi, istotnie częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami funkcji poznawczych byli istotnie starsi, częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze. Pacjenci, u których stwierdzono współwystępowanie zespołu kruchości z zaburzeniami funkcji poznawczych („Cognitive Frailty”) byli istotnie starsi, rzadziej występował u nich nikotynizm, ale częściej nadciśnienie tętnicze. Zaobserwowano silną korelację między nasileniem zespołu kruchości a postępującym upośledzeniem funkcji poznawczych pacjentów (wzrost o 1 pkt w skali TFI związany był ze zmniejszeniem liczby punktów w skali MMSE średnio o 0,85;  $\rho = -0,579$ ;  $p < 0,001$ ).

Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) ogółem występowały częściej w grupie pacjentów z zespołem kruchości (61,3% vs 25,4%,  $p < 0,001$ ). Rozpatrując powikłania osobno stwierdzono, że w grupie z FS istotnie częściej stwierdzano wydłużoną hospitalizację (54,0% vs 16,9%,  $p < 0,001$ ). Na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie więcej niż 5 pkt w skali TFI wiązało się z 84,8% czułością i 45,4% specyficznością wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych;  $AUC = 0,685$  [0,610– 0,759]. W grupie pacjentów z taką punktacją u 80,8% chorych wystąpiło jakiegokolwiek powikłanie wewnątrzszpitalne (vs 52,6% w grupie pacjentów z punktacją  $\leq 5$  pkt;  $p = 0,001$ ). Jakkolwiek nie stwierdzono wpływu zaburzeń funkcji poznawczych na częstość występowania powikłań wewnątrzszpitalnych ( $p = 0,25$ ), to ujawniał się on w miarę nasilania zaburzeń: w grupie chorych z otępieniem (MMSE  $< 24$  pkt.) powikłania stwierdzano istotnie częściej niż w grupie bez zaburzeń funkcji poznawczych (62,7% vs 44,3%;  $p = 0,04$ ). W analizie krzywej ROC uzyskanie mniej niż 22 pkt w skali MMSE wiązało się z 41,4 % czułością i 79,4 % specyficznością wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych,  $AUC = 0,618$  [0,540 – 0,697]. U chorych z taką punktacją u 33,3% wystąpiło jakiegokolwiek powikłanie wewnątrzszpitalne (vs 14,4% z punktacją  $\geq 22$  pkt;  $p = 0,001$ ). Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych („Cognitive Frailty”) było istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych ogółem (52,4% vs 37,1%,  $p < 0,001$ ). W grupie pacjentów z CF istotnie częściej obserwowano wydłużoną hospitalizację (52,3% vs 31,5%,  $p = 0,01$ ). Nie stwierdzono natomiast wpływu wielochorobowości na rozwijanie powikłań w obserwacji wewnątrzszpitalnej. W analizie jednoczynnikowej obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory  $< 38\%$ , wynik w skali TFI  $> 5$  pkt., wynik w skali MMSE  $< 22$  pkt.

oraz „Cognitive Frailty” były predyktorami rozwoju powikłań wewnątrzszpitalnych. W wieloczynnikowej analizie wariancji (logistycznej) wynik w skali TFI > 5 pkt., w skali MMSE < 22 pkt. oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory < 38% okazały się być niezależnymi predyktorami wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Analizując występowanie późnych powikłań sercowo – naczyniowych oraz śmiertelności w obserwacji 6 – miesięcznej, wykazano, że jakkolwiek zespół kruchości nie zwiększał istotnie ich częstości, to stopień nasilenia umiarkowany lub ciężki zespołu kruchości wpływ ten ujawniał – w grupie tej występowały częściej zarówno powikłania późne ogółem (22,2% vs 5,1%;  $p = 0,02$ ), jak i zgon (18,5% vs 3,4%;  $p = 0,02$ ). Na podstawie analizy krzywych ROC uzyskanie powyżej 9 punktów w skali TFI (co świadczy o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości) wiązało się z 52,2 % czułością i 75,7% specyficznością wystąpienia powikłań sercowo - naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej,  $AUC = 0,681 [0,559 – 0,801]$ . W grupie pacjentów z taką punktacją u 22,2% stwierdzono wystąpienie powikłań w obserwacji półrocznej (vs 7,7% u chorych, którzy uzyskali 9 lub mniej punktów;  $p=0,01$ ). Z kolei uzyskanie więcej niż 8 punktów w skali TFI (co świadczy o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości) wiązało się z 73,7% czułością i 63% specyficznością;  $AUC = 0,710 [0,585 – 0,836]$  wystąpienia zgonu w obserwacji 6-miesięcznej. W grupie pacjentów z taką punktacją u 17,5% chorych wystąpił zgon w obserwacji półrocznej (vs 4,3% u chorych z punktacją  $\leq 8$  pkt;  $p = 0,001$ ). W grupie pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych późne powikłania sercowo – naczyniowe występowały częściej, a różnica była istotna statystycznie (15,9% vs 4,3%,  $p = 0,03$ ). W analizie krzywej ROC uzyskanie mniej niż 24 punktów w skali MMSE wiązało się z 78,3 % czułością i 57,2% specyficznością wystąpienia powikłań późnych w obserwacji 6-miesięcznej,  $AUC = 0,710 [0,603 – 0,827]$ . W grupie pacjentów z taką punktacją u 19,6 % chorych wystąpiły powikłania w obserwacji półrocznej (vs 4,8 % u chorych z punktacją  $\geq 24$  pkt;  $p=0,01$ ). Nie stwierdzono natomiast wpływu zaburzeń funkcji poznawczych na śmiertelność 6 – miesięczną (11,1% vs 7,1%,  $p = 0,52$ ). Wpływ ujawniał się dopiero w miarę nasilania zaburzeń: wg analizy krzywej ROC uzyskanie mniej niż 24 punktów w skali MMSE wiązało się z 68,4% specyficznością i 65 % czułością;  $AUC = 0,658 [0,519 – 0,797]$  wystąpienia zgonu w obserwacji 6-miesięcznej. W grupie pacjentów z taką punktacją u 17,3 % chorych wystąpił zgon w obserwacji półrocznej (vs 5,0% u chorych z punktacją  $\geq 24$ ;  $p = 0,01$ ). Wśród chorych prezentujących „Cognitive Frailty” późne powikłania sercowo - naczyniowe stwierdzono istotnie częściej (17,8% vs 4,5%;  $p = 0,007$ ), a obecność CF prawie pięciokrotnie zwiększała ryzyko ich wystąpienia (OR: 4,59 [95% CI: 1,49-14,04]). Nie ujawnił się wpływ CF na śmiertelność 6 – miesięczną (w analizie Kaplana – Meiera  $p = 0,08$ ), jednakże

w podgrupie, w której współwystępowały zespół kruchości w nasileniu TFI>8 i zaburzenia funkcji poznawczych w nasileniu MMSE<24 śmiertelność była istotnie wyższa (w analizie Kaplana – Meiera  $p < 0,001$ ). W analizie 1-czynnikowej zaburzenia funkcji poznawczych, „Cognitive Frailty” oraz umiarkowany lub ciężki zespół kruchości były predyktorami powikłań późnych. W wieloczynnikowej analizie wariacji (logistycznej) wynik w skali TFI > 9 okazał się niezależnym predyktorem powikłań późnych.

Nie stwierdzono natomiast wpływu wielochorobowości zarówno na występowanie późnych powikłań sercowo – naczyniowych jak i śmiertelność w obserwacji 6 – miesięcznej.

Zaobserwowano dodatnią korelację między nasileniem zespołu kruchości, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy szacowanym wg skali GRACE. Nasileniu zespołu kruchości (wzrostowi punktacji w skali TFI) towarzyszy wzrost ryzyka zgonu (wzrost punktacji w skali GRACE 2.0). Przyrost zespołu kruchości o 1 pkt. w skali TFI związany jest ze zwiększeniem 4,5 pkt. wyniku skali GRACE 2.0 ( $\rho = 0,487$ ;  $p < 0,001$ ). Podobną korelację zaobserwowano między nasileniem zaburzeniem funkcji poznawczych, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy wg skali GRACE 2.0. Przyrost zaburzeń funkcji poznawczych (spadek punktacji MMSE o 1 pkt.) związany jest ze zwiększeniem o 2,8 pkt. wyniku skali GRACE 2.0 ( $\rho = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ). Podjęto się oceny, czy dodanie do skali GRACE 2.0 skal zastosowanych w ocenie geriatrycznej (TFI, MMSE, CAD specific index) poprawia wartość prognostyczną. Aby umożliwić porównywanie wyników przeprowadzono normalizację parametrów w/w skal, następnie wyznaczono krzywe ROC i poddano je analizie. W odniesieniu do skali GRACE 2.0 która charakteryzowała się najlepszą czułością ( $\text{sens.} = 0,895$ ), ale słabą swoistością ( $\text{spec.} = 0,469$ ) i dla której AUC wyniosło 0,713, lepszą wartością predykcyjną (większym polem pod krzywą) charakteryzowały się testy GRACE norm. + TFI norm. + MMSE norm. + CAD norm. (AUC = 0,726), GRACE norm. + TFI norm. + MMSE norm. (AUC = 0,731) i GRACE norm + TFI norm (AUC = 0,737), który uzyskał najwyższą moc predykcyjną; dla GRACE+TFI norm. > 55,8 pkt. względne ryzyko zgonu 6-miesięcznego wyniosło 7,02, podczas gdy dla GRACE > 124 pkt. wyniosło 6,51.

## Wnioski

- 1) Wykazano, że zespół kruchości zwiększał częstość występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) ogółem. Jakkolwiek nie zwiększał istotnie częstości występowania późnych powikłań sercowo – naczyniowych, to stopień nasilenia umiarkowany lub ciężki zespołu kruchości wpływ ten ujawniał.

- 2) Nie stwierdzono wpływu zaburzeń funkcji poznawczych na częstość występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych). Wpływ ten ujawnił się w miarę nasilania zaburzeń: w grupie chorych z otępieniem powikłania stwierdzano istotnie częściej niż w grupie bez zaburzeń funkcji poznawczych. Wykazano, że obecność zaburzeń funkcji poznawczych zwiększała częstość wystąpienia późnych powikłań sercowo – naczyniowych.
- 3) Wykazano, że współistnienie obu zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych – „Cognitive Frailty” pozwala na identyfikację chorych największego ryzyka – w grupie tej istotnie częściej występowały zarówno powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) jak i powikłania późne.
- 4) Nie wykazano związku pomiędzy wielochorobowością i jej stopniem nasilenia, a częstością występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), a także powikłań późnych w obserwacji półrocznej.
- 5) Nie wykazano związku między obecnością zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych, „Cognitive Frailty” oraz wielochorobowości, a śmiertelnością w obserwacji 6 – miesięcznej. Wpływ ten ujawnił się w miarę nasilania zespołu kruchości (TFI>8) i zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE<24), a współistnienie obu zaburzeń w takim stopniu zaawansowania pozwoliło na identyfikację chorych najwyższego ryzyka.
- 6) Dołączenie oceny zespołu kruchości (wg kwestionariusza TFI) do skali GRACE 2.0 podnosi jej wartość prognostyczną dla śmiertelności 6 – miesięcznej.
- 7) Cechy zespołu geriatrycznego takie jak zespół kruchości i zaburzenia funkcji poznawczych wpływają na powikłania wczesne i późne u pacjentów wieku podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym.

## **X. SUMMARY**

### Introduction

With the aging of populations in the developed countries the population of elderly persons grows as well. Demographic trends and the epidemiology of ischemic heart disease are causing an increasing number of patients with acute coronary syndrome in the age group  $\geq 65$  years of age. The problem of an appropriate risk stratification is becoming an increasing challenge for the cardiologist. Metrical age is an acknowledged and strong risk factor of complications and bad prognosis in acute coronary syndromes and is used in widely applied risk scales. However, it does not always correspond with the biological age which seems to be a more precise parameter which defines the condition of the patient. Recently there has been increasing interest in geriatric grand syndromes/problems (Geriatric Giants) which include Frailty Syndrome (FS), Cognitive Impairment (CI) and Multi-morbidity. Frailty Syndrome is identified in the literature as a risk factor of complications and worse prognosis. Similar influence is attributed to cognitive impairment and multi-morbidity however, some discrepancies are observed. What is important, there are few publications in which Frailty Syndrome and Cognitive Impairment were assessed together as “Cognitive Frailty” (CF). Additionally, connecting the geriatric assessment with routinely applied risk scales may increase the predictive power in predicting the risk of death.

### Aim of the study

The aim of the study was to investigate the influence of frailty syndrome in advanced age ( $\geq 65$  y.o.) patients who were hospitalized due to acute coronary syndrome on early (in-hospital) and late (in 6-month observation) complications and on 6-month mortality. Additionally the significance of multimorbidity and cognitive impairment was assessed what allowed to define the significance of co-occurrence of frailty syndrome and cognitive impairment - CF in the tested group of patients. Moreover, it was investigated whether the combining widely used GRACE scale with a geriatric assessment increases the predictive power of predicting death in 6 months observation.

### Material and methods

The study included 196 elderly patients (65 to 97 years old, mean age was 74.4 years) with a primary diagnosis of acute coronary syndrome (respectively 98 subjects with STEMI and 98 with NSTEMI-ACS). Selected data were extracted from the medical records: demographic,

anamnesic, laboratory and imaging results. The early in-hospital complications included: major bleeding according to TIMI scale, ventricular arrhythmias – sVT and nsVT, arrhythmias and conduction disorders requiring temporary pacing, early in-stent thrombosis, acute heart failure – Killip-Kimball III-IV, stroke, prolonged hospitalization > 8 days and in-hospital death. After 6 months the information about the occurrence of late complications which were defined as the repeated occurrence of acute coronary syndrome, repeated re-vascularization, stroke or death was obtained. The risk of death within 6 months was calculated according to the GRACE 2.0 scale. The assessment of frailty was carried out during hospitalization applying Polish adaptation of Tilburg questionnaire (Tilburg Frailty Indicator, TFI) and the assessment of cognitive impairment using MMSE (The Mini-Mental State Examination). The CAD specific index was used to assess multi-morbidity. When the frailty syndrome co-occurred with cognitive impairment patients were included in the “Cognitive Frailty” group. The patients taking part in the study were informed about its assumptions and course and gave informed consent. The consent to conduct the study was given by Bioethical Commission at Wrocław Medical University. Statistical analysis was performed using STATISTICA v. 12 (TIBCO Software Inc.) program and a EXCEL (Microsoft) calculation sheet.

## Results

In the study group the average age was 74,4 and the predominance of men was observed (60,7% vs 39,3% women). In 90,8% of patients an invasive strategy was undertaken. Frailty syndrome was assessed using Tilburg scale. TFI result  $\geq 5$  points was observed in 69,9% of patients, including the mild one (TFI 5-8 points) in 42,3%, and moderate or severe (TFI  $\geq 9$ ) in 27,6%. The mean score was  $6,7 \pm 2,9$  points. Cognitive impairment assessed according to MMSE scale was diagnosed in 64,3% of patients (score < 27 points), including mild CI (MMSE 24 -26 points) in 26%, dementia at the light degree (MMSE 19 – 23 points) in 29,1%, dementia at the average degree (MMSE 11 - 18 points) in 8,7%, deep dementia (MMSE  $\leq 10$  pkt) 0,5%. Average score was  $24,3 \pm 4,2$  points. General score of multi-morbidity index was  $2,1 \pm 1,9$ . Patients diagnosed with frailty syndrome were significantly older and significantly more often were diagnosed with hypertension. The patients with Frailty Syndrome and Cognitive Impairment - „Cognitive Frailty” were significantly older, less likely to have nicotine use but more often hypertension. A strong correlation was observed between the intensity of Frailty Syndrome and a progressive Cognitive Impairment of patients (the increase by 1 point in TFI scale is related to the decrease of the number of points in MMSE scale on average by 0,85;  $\rho = -0,579$ ;  $p < 0,001$ ).



Total in-hospital complications in general were more common in the group of patients with Frailty Syndrome (61,3% vs 25,4%,  $p < 0,001$ ). Analyzing the complications separately it was found that in the group with FS a prolonged hospitalization was observed significantly more often (54,0% vs 16,9%,  $p < 0,001$ ). Based on the ROC curve analysis obtaining more than 5 points in TFI scale was related to 84,8% sensitivity and 45,4% specificity for the occurrence of in-hospital complications;  $AUC = 0,685 [0,610- 0,759]$ . However, no influence of Cognitive Impairment on the frequency of occurrence of in-hospital complications was observed ( $p=0,25$ ), but it was revealed as the disorder increased: in the group of the patients with dementia ( $MMSE < 24$  points) the complications were observed significantly more often than in the group without CI (62,7% vs 44,3%;  $p=0,04$ ). In ROC curve analysis, obtaining less than 22 points in MMSE scale was related to 41,4 % sensitivity and 79,4 % specificity of in-hospital complication occurrence,  $AUC = 0,618 [0,540 - 0,697]$ . Co-occurrence of a Frailty Syndrome and Cognitive Impairment - “Cognitive Frailty” was a significant risk factor of in-hospital complications occurrence overall (52,4% vs 37,1%,  $p < 0,001$ ). In the group of patients with CF a prolonged hospitalizations (52,3% vs 31,5%,  $p = 0,01$ ) was observed more often. No influence of multimorbidity on the development of complications was found during in-hospital observation. In univariate analysis the reduced left ventricle ejection fraction  $< 38\%$ , a result in  $TFI > 5$  points, a result in MMSE scale  $< 22$  points and „Cognitive Frailty” were the predictors of development of in-hospital complications. In multivariate analysis of variance (logistic),  $TFI$  score  $> 5$ , MMSE score  $< 22$ , and left ventricular ejection fraction size  $< 38\%$  were found to be independent predictors of early (in-hospital) complications.

Analyzing the occurrence of cardiovascular complications and mortality rate in 6-month observation it was found that although the Frailty Syndrome did not significantly increase their frequency but the moderate or severe degree of intensity of a Frailty Syndrome revealed this influence – in this group late complications in general were observed more often (22,2% vs 5,1%;  $p = 0,02$ ) as well as deaths (18,5% vs 3,4%;  $p = 0,02$ ). Based on ROC curve analysis obtaining 9 points in TFI scale (what means a moderate or a severe frailty syndrome) was connected with 52,2 % sensitivity and 75,7% specificity of cardiovascular complications occurrence in 6 month observation,  $AUC = 0,681 [0,559 - 0,801]$ . On the contrary, scoring more than 8 points in TFI scale (what means a moderate or severe frailty syndrome) was connected with 73,7% sensitivity and 63% specificity;  $AUC = 0,710 [0,585 - 0,836]$  of death occurrence in 6 month observation. In the group of patients with Cognitive Impairment late cardiovascular complications were observed more often and the difference was statistically relevant (15,9% vs 4,3%,  $p = 0,03$ ). In ROC curve analysis obtaining fewer than 24 in MMSE

scale was related to 78,3 % sensitivity and 57,2% specificity of late complications occurrence in 6-month observation, AUC = 0,710 [0,603 – 0,827]. However, no influence of Cognitive Impairment on mortality was observed (11,1% vs 7,1%,  $p = 0,52$ ). This influence was revealed only with exacerbating of the disease: according to the ROC curve analysis obtaining fewer than 24 points in MMSE scale was related with 68,4% specificity and 65 % sensitivity; AUC = 0,658 [0,519 – 0,797] of death occurrence in 6-month observation. In group of patients with „Cognitive Frailty” late cardiovascular complications were observed significantly more often (17,8% vs 4,5%;  $p = 0,007$ ), and the presence of CF increased the risk of their appearance almost five times (OR: 4,59 [95% CI: 1,49-14,04]). No influence of CF on 6-month mortality was showed (in Kaplan – Meier analysis  $p = 0,08$ ) however, in the subgroup where the Frailty Syndrome of the TFI > 8 and Cognitive Impairment of the intensity of MMSE < 24 the mortality was significantly higher (in Kaplan – Meier analysis  $p < 0,001$ ). In the one-factor analysis the Cognitive Impairment, „Cognitive Frailty” and moderate or severe Frailty Syndrome were predictors of late complications. In multivariate analysis of variance (logistic), TFI score > 9 was found to be an independent predictor of late complications. No impact of multi-morbidity on the late cardiovascular complications and on the mortality in 6-month observation was found. A positive correlation between the intensity of the Frailty Syndrome and the risk of death within 6 months estimated according to the GRACE 2.0 scale was observed. The increase of death risk (increase of the score in the GRACE 2.0 scale) accompanies the intensification of Frailty Syndrome (increase of score in TFI scale). Increase of Frailty Syndrome by 1 point in TFI scale is related to increase in the GRACE 2.0 scale by 4.5 points ( $\rho = 0,487$ ;  $p < 0,001$ ). Similar correlation was observed between the severity of Cognitive Impairment and the risk of death within 6 months according to the GRACE 2.0 scale. Increase of Cognitive Impairment (the fall of MMSE score by 1 point) is associated with a 2.8 point increase in the GRACE 2.0 score ( $\rho = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ). An evaluation was undertaken to assess whether the addition of the scales used in geriatric assessment (TFI, MMSE, CAD specific index) to the GRACE 2.0 scale improves the prognostic value. In order to allow the comparison of the results, the normalization of parameters of the above mentioned scales was carried out and next ROC curves were determined and analyzed. In relation to the GRACE 2.0 scale which was characterized by the best sensitivity (sens. = 0,895), but poor specificity (spec. = 0,469) and for which AUC was by 0,713 better predictive value (larger area under the curve) characterized GRACE norm. + TFI norm. + MMSE norm. + CAD s.i. norm. (AUC = 0,726), GRACE norm. + TFI norm. + MMSE norm. (AUC = 0,731) and GRACE norm + TFI norm (AUC = 0,737)

which obtained the highest predictive value; for GRACE+TFI norm. > 55,8 points the relative death risk within 6 months was 7,02 and for GRACE > 124 points it was 6,51.

## Conclusions

- 1) It was found that Frailty Syndrome increased the frequency of early (in-hospital) complications occurrence in general and although it did not increase the frequency of late (in 6-month observation) cardiovascular complications a moderate or severe degree of a frailty revealed this influence.
- 2) No influence of Cognitive Impairment on the frequency of early (in-hospital) complications was found, but the effect became apparent as the severity of the disorder increased: in the group of patients with dementia the complications were observed significantly more often than in the group without cognitive impairment. It was found that the presence of Cognitive Impairment increased the frequency of late (in 6-month observation) cardiovascular complications.
- 3) It was found that the co-occurrence of a Frailty Syndrome and Cognitive Impairment - „Cognitive Frailty” allows to identify the patients of the highest risk – in this group both the early (in-hospital) and late (in 6-month observation) complications were observed significantly more often.
- 4) There was no relationship between the intensity of multi-morbidity and the frequency of early (in-hospital complications) occurrence as well as late complications in 6 month observation time.
- 5) There was no association between the presence of Frailty Syndrome, Cognitive Impairment, „Cognitive Frailty”, multi-morbidity and mortality in 6 month observation. The impact became apparent as the disorders worsened: Frailty Syndrome (TFI > 8) and Cognitive Impairment (MMSE < 24), and the coexistence of the of both disorders at such severity allowed the identification of patients of highest risk.
- 6) Adding the assessment of Frailty Syndrome (according to TFI questionnaire) to the GRACE 2.0 scale increased its prognostic value for 6-month mortality.
- 7) Geriatric syndrome features such as frailty syndrome and cognitive impairment affect early and late complications in elderly patients with acute coronary syndrome.