



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. med. Radosław Wontor

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

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krystyna Łoboz - Grudzień

Wrocław, 2022

Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor dr hab. n. med. Krystynie Łoboz – Grudzień
za wszechstronną pomoc, życzliwość oraz niewyczerpane pokłady cierpliwości
okazane w trakcie powstawania rozprawy doktorskiej.

Pragnę również podziękować
Pani dr hab. n. med. Joannie Jaroach, prof. UMW
Panu dr n. med. Rafałowi Wyderce oraz Panu dr n. med. Andrzejowi Wojszwillo
z Oddziału Kardiologii
Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu
za niesłabnące wsparcie i motywację.

1. Spis Treści

1.	Spis treści.....	3
2.	Wykaz skrótów i akronimów.....	6
3.	Spis tabel.....	10
4.	Spis rycin.....	14
I	WSTĘP.....	17
I 1.	Wprowadzenie.....	17
I 2.	Wiek podeszły.....	19
I 2.1.	Klasyfikacja wieku podeszłego.....	19
I 2.2.	Prognozy demograficzne.....	19
I 3.	Ostre zespoły wieńcowe w wieku podeszłym.....	20
I 3.1.	Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych w wieku podeszłym.....	20
I 3.2.	Odrębności ostrych zespołów wieńcowych w podeszłym wieku.....	21
I 3.3.	Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych.....	22
I 3.4.	Stratyfikacja ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych.....	24
I 4.	Zespół geriatryczny.....	26
I 4.1.	Zespół kruchości.....	27
I 4.1.1.	Definicja zespołu kruchości.....	27
I 4.1.2.	Patofizjologia zespołu kruchości.....	28
I 4.1.3.	Epidemiologia zespołu kruchości.....	29
I 4.1.4.	Kryteria rozpoznania zespołu kruchości i narzędzia badawcze.....	31
I 4.2.	Problemy zdrowia psychicznego.....	34
I 4.2.1.	Zaburzenia funkcji poznawczych.....	35
I 4.3.	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty”.....	36
I 4.4.	Wielochorobowość.....	37
II	HIPOTEZA BADAWCZA I CELE PRACY.....	39
III	METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH.....	40
III 1.	Materiał badawczy.....	40
III 2.	Metody badawcze.....	41
III 3.	Analiza statystyczna.....	44
IV	WYNIKI.....	46

IV 1.	Charakterystyka kliniczna i występowanie wybranych cech zespołu geriatrycznego w grupie badanej.....	46
IV 2.	Ocena powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego.....	60
IV 3.	Ocena późnych powikłań sercowo – naczyniowych (MACCE) w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego	71
IV 4.	Ocena śmiertelności w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego	81
IV 5.	Ocena korzyści z dodania badanych elementów oceny geriatrycznej (zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych, wielochorobowości) do skali GRACE 2.0 w przewidywaniu ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.....	92
V	DYSKUSJA.....	98
V 1.	Wprowadzenie.....	98
V 2.	Zespół kruchości.....	100
V 3.	Zaburzenia funkcji poznawczych.....	101
V 4.	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty”.....	103
V 5.	Wielochorobowość.....	104
V 6.	Wpływ elementów zespołu geriatrycznego na powikłanie wczesne (wewnątrzszpitalne).....	105
V 6.1.	Zespół kruchości a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).....	106
V 6.2.	Zaburzenia funkcji poznawczych a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).....	108
V 6.3.	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty” a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).....	108
V 6.4.	Wielochorobowość a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).....	109
V 7.	Wpływ badanych cech zespołu geriatrycznego na powikłania późne.....	110
V 7.1.	Zespół kruchości a powikłania późne.....	110
V 7.2.	Zaburzenia funkcji poznawczych a powikłania późne.....	112
V 7.3.	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych – “Cognitive Frailty” a powikłania późne.....	114
V 7.4.	Wielochorobowość a powikłania późne.....	115
V 8.	Ocena ryzyka z uwzględnieniem cech zespołu geriatrycznego.....	117
VI	OGRANICZENIA I ZALETY PRACY	119

VII	WNIOSKI	119
VIII	ZAŁĄCZNIKI.....	121
IX	STRESZCZENIE.....	128
X	SUMMARY.....	134
XI	PIŚMIENNICTWO.....	139

2. Wykaz skrótów i akronimów

ACC	American College of Cardiology
ACEI	Angiotensin – converting – enzyme inhibitor
ACE-III	Addenbrooke’s Cognitive Examination
AD	Choroba Alzheimerowa (ang. <i>Alzheimer’s Disease</i>)
AF	Migotanie przedsionków (ang. Atrial Fibrillation)
ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. Acute Coronary Syndrome)
ADL	Czynności dnia codziennego (ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
AGS	Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (ang. <i>American Geriatrics Society</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AMI-PL	Narodowa Baza Danych Zawałów Serca (ang. <i>Acute Myocardial Infarction in Poland</i>)
ASA	Acetylsalicylic acid
AUC	Area under the curve
BMI	Indeks masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CABG	Coronary artery bypass graft
CAD	Coronary artery disease
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDR	Clinical Dementia Rating
CF	Cognitive frailty
CFS	Clinical Frailty Scale
CHS	Cardiovascular Health Study
CIND	Cognitive impairment with no dementia
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	Białko C–reaktywne (ang. <i>C – reactive protein</i>)
CRUSADE	Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress adverse Outcomes With Early Implementation of ACC/AHA Guidelines
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
CVA	Cerebrovascular accident
DHEA-S	Siarczan dehydroepiandrosteronu
DLB	Demencja z ciałami Lewy’ego (ang. <i>Dementia with Lewy Bodies</i>)

DM	Cukrzyca (ang. <i>Diabetes Mellitus</i>)
EF	Ejection fraction
EFS	Edmonton Frail Scale
EKG	Elektrokardiogram
EMAS	European Male Aging Study
EPESE	The Hispanic Established Population for Epidemiological Study of the Elderly
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FAB	Frontal Assessment Battery
FTD	Otępienie czołowo – skroniowe (ang. <i>Frontotemporal Dementia</i>)
FS	Zespół kruchości (ang. <i>Frailty Syndrome</i>)
GFI	Groningen Frailty Indicator
GFR	Glomerular filtration rate
GH	Hormon wzrostu (ang. <i>Growth Hormone</i>)
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico – badanie kliniczne
GP IIb/IIIa	Glycoprotein IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GUSTO IIb	The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries In Acute Coronary Syndromes – badanie kliniczne
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IADL	Złożone czynności dnia codziennego (ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)
IAGG	Międzynarodowe Stowarzyszenie Gerontologii i Geriatrii (ang. <i>International Association of Gerontology and Geriatrics</i>)
IANA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Odżywiania i Starzenia się (ang. <i>International Association of Nutrition and Aging</i>)
IF	Indeks kruchości (ang. <i>Frailty Index</i>)
IGF	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>Insulin-like Growth Factor</i>)
IL	Interleukina
IL-6	Interleukina 6
IL-1b	Interleukina 1beta
ISIS-2	Second International Study of Infarct Survival – badanie kliniczne

LASA	Longitudinal Aging Study Amsterdam
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
MCI	Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. <i>Mild Cognitive Impairment</i>)
MMSE	Krótką oceną stanu psychicznego (ang. <i>Mini Mental State Examination</i>)
MoCA	Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (ang. <i>Montreal Cognitive Assesment</i>)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAC	Novel oral anticoagulant
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome</i>)
NSTEMI	Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>Non ST-Elevation Myocardial Infarction</i>)
nsVT	Non-sustained ventricular tachycardia
NZK	Nagłe zatrzymanie krążenia
OAC	Oral anticoagulant
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OZW	Ostry zespół wieńcowy
P2Y12	Receptor płytkowy P2Y12
PAD	Peripheral artery disease
PCI	Przeżytkowa interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PDD	Otępienie w chorobie Parkinsona (ang. <i>Parkinson's Disease with Dementia</i>)
pPCI	pierwotna przeżytkowa interwencja wieńcowa (ang. <i>primary Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PL-ACS	Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POLSENIOR	Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem
PVD	Peripheral vascular disease
ROC	Receiver operating characteristic
SABE	Salud Bienestar y Envejecimiento
SHARE	Survey of Health, Aging and Retirement in Europe
SPPB	Short Physical Performance Battery
SPMSQ	Pfeiffer's Short Portable Mental Status Questionnaire

STEMI	Zawał mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-Segment Elevation Miocardial Infarction</i>)
sVT	Sustained ventricular tachycardia
TIA	Transient ischemic attack
TICSm	Modified Telephone Interview for Cognitive Status
TIMACS	The Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TFI	Tilburg Frailty Indicator
TNF α	Czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UA	Unstable angina
UN	Organizacja Narodów Zjednoczonych (ang. <i>United Nations</i>)
VERDICT	Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome – badanie kliniczne
VaD	Otępienie naczyniopochodne (ang. <i>Vascular Dementia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna całej grupy badanej, n = 196.

Tabela 2. Wybrane cechy zespołu geriatrycznego w całej grupie badanej, n = 196.

Tabela 3. Charakterystyka zespołu kruchości (FS) w całej grupie badanej, n = 196.

Tabela 4. Charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w całej grupie badanej, n = 196.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się obecnością zespołu kruchości (FS) i wyniki testów statystycznych.

Tabela 6. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych (CI) i wyniki testów statystycznych.

Tabela 7. Ocena wpływu przebytego udaru mózgu na zaburzenia funkcji poznawczych (CI).

Tabela 8. Charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w zależności od obecności zespołu kruchości (FS).

Tabela 9. Ocena wielochorobowości (wg CAD specific index) w zależności od obecności zespołu kruchości (FS).

Tabela 10. Ocena wielochorobowości (wg CAD specific index) w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się występowaniem „Cognitive Frailty” (CF) oraz wyniki testów statystycznych.

Tabela 12. Liczba (odsetek) pacjentów, u których stwierdzono powikłania wewnątrzszpitalne w zależności obecności zespołu kruchości (FS) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Tabela 13. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od obecności i nasilenia zespołu kruchości (FS).

Tabela 14. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności obecności zaburzeń funkcji poznawczych (CI) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Tabela 15. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od obecności i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

Tabela 16. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od występowania „Cognitive Frailty” (CF) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Tabela 17. Częstość występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikiowa.

Tabela 18. Wyniki analizy wieloczynnikowej logistycznej - czynniki ryzyka powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Tabela 19. Analiza regresji liniowej – czynniki ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) - analiza jednoczynnikowa.

Tabela 20. Analiza regresji liniowej – czynniki ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) - analiza wieloczynnikowa.

Tabela 21. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific index dla wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Tabela 22. Występowanie powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego - analiza jednoczynnikowa.

Tabela 23. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 - miesięcznej. Analiza wieloczynnikowa.

Tabela 24. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE) w zależności od obecności zespołu kruchości (FS) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 25. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE) w zależności od występowania i nasilenia zespołu kruchości (FS) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 26. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 - miesięcznej w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

Tabela 27. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE) w zależności od występowania i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 28. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE) w zależności od „Cognitive Frailty” (CF) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 29. Częstość występowania powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikowa.

Tabela 30. Przedstawienie częstości powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikowa, cd.

Tabela 31. Wyniki analizy regresji krokowej - czynniki ryzyka wystąpienia powikłań późnych (MACCE) w obserwacji półrocznej z uwzględnieniem badanych skal.

Tabela 32. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific index dla powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6-miesięcznej.

Tabela 33. Wyniki analizy regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 34. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE, CAD specific index dla zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 35. Ocena ryzyka zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 w grupach różniących się obecnością zespołu kruchości (FS) i wyniki testów statystycznych.

Tabela 36. Ocena ryzyka zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 w grupach różniących się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych (CI) i wyniki testów statystycznych.

Tabela 37. Wyniki analizy krzywych ROC dla czynników ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 38. Wyniki analizy krzywych ROC dla czynników ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej c.d.

Tabela 39. Liczba (odsetek) pacjentów w podgrupach różniących się statusem przeżycia i wynikami testów oraz poziomy istotności testu niezależności i ryzyka względne z 95% przedziałami ufności.

4. Spis rycin

Rycina 1. Wiek pacjentów w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Rycina 2. Klirens przesączania kłębuszkowego w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Rycina 3. Czas trwania hospitalizacji w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Rycina 4. Obecność zaburzeń funkcji poznawczych (wynik w skali MMSE) w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Rycina 5. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i upośledzenia funkcji poznawczych (w skali MMSE) w badanej grupie, $n = 196$ oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Rycina 6. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i wielochorobowości (w skali CAD specific index) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Rycina 7. Diagram korelacyjny oceny zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE) i wielochorobowości (CAD specific index) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Rycina 8. Krzywa ROC dla skali TFI i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Rycina 9. Krzywa ROC dla skali MMSE i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Rycina 10. Krzywa ROC dla skali CAD specific index i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Rycina 11. Porównanie krzywych ROC dla skal TFI, MMSE i CAD specific index w predykcji powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Rycina 12. Krzywa ROC dla skali TFI i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Rycina 13. Krzywa ROC dla skali MMSE i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Rycina 14. Krzywa ROC dla CAD specific index i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Rycina 15. Porównanie krzywych ROC dla skal TFI, MMSE i CAD specific index w predykcji MACCE w obserwacji 6 – miesięcznej.

Rycina 16. Krzywa ROC dla skali TFI i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Rycina 17. Krzywa ROC dla skali MMSE i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Rycina 18. Krzywa ROC dla skali CAD specific index i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Rycina 19. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali TFI.

Rycina 20. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali MMSE.

Rycina 21. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali CAD specific index.

Rycina 22. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od występowania „Cognitive Frailty”.

Rycina 23. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od współwystępowania zaburzeń funkcji poznawczych w stopniu zaawansowania MMSE <24 i zespołu kruchości w stopniu zaawansowania TFI>8 pkt.

Rycina 24. Porównanie krzywych ROC dla skal: TFI, MMSE i CAD specific index dla predykcji zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej.

Rycina 25. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i ryzyka zgonu 6 - miesięcznego (w skali GRACE 2.0) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Rycina 26. Diagram korelacyjny oceny zaburzeń funkcji poznawczych (w skali MMSE) i ryzyka zgonu 6 - miesięcznego (w skali GRACE 2.0) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Rycina 27. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny GRACE i GRACE_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia

Rycina 28. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny TFI i TFI_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.

Rycina 29. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny MMSE i MMSE_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.

Rycina 30. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny CAD specific index i CAD specific index_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.

Rycina 31. Krzywe ROC dla oceny ryzyka 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie kombinacji oceny GRACE, TFI, MMSE i CAD sprcific index, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.

Rycina 32. Krzywe ROC dla oceny ryzyka 6 – miesięcznej śmiertelności na podstawie trzech testów.

I. WSTĘP

I.1. Wprowadzenie

Wraz ze starzeniem się społeczeństw w krajach rozwiniętych rośnie populacja osób w wieku podeszłym. Granicę wieku podeszłego dla państw Europy zachodniej (w tym Polski) Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) ustaliła na 65 lat. [1] Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2020 roku [2] odsetek osób w wieku podeszłym w populacji polskiej wynosił 18,4% i wg prognoz ma wzrosnąć do 21,7% w roku 2025 i 32,7% w roku 2050 [3].

Trendy demograficzne i epidemiologia choroby niedokrwiennej serca sprawiają, że rośnie ilość pacjentów w tej grupie wiekowej z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). Wg danych z piśmiennictwa co 3 pacjent przyjmowany do szpitala z rozpoznaniem OZW jest w wieku > 75 lat [4].

Aktualne rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC) leczenia ostrych zespołów wieńcowych generalnie nie zalecają odrębnego postępowania u osób starszych. Wytyczne leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wskazują, że leczenie reperfuzyjne jest korzystne i powinno być wdrażane niezależnie od wieku [5]. Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) zalecają niezależnie od wieku stosowanie tych samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych, w tym interwencyjnych. Autorzy akcentują jednak zasadność pogłębionej oceny m.in. ryzyka związanego z niedokrwieniem, powikłaniami krwotocznymi, oczekiwanym czasem przeżycia oraz ocenę geriatryczną w celu właściwego wyboru terapii [6].

Jak wiadomo, pacjenci w wieku podeszłym nie są dostatecznie reprezentowani w badaniach klinicznych, których wyniki stanowią podstawę rekomendacji [7] [8]. Obserwuje się również, że pacjenci w wieku podeszłym są poddawani strategii inwazyjnej rzadziej niż wynikałoby to z wytycznych [9]. Dane z piśmiennictwa w zdecydowanej większości wskazują na korzyści płynące ze stosowania strategii inwazyjnej w tej grupie wiekowej, aczkolwiek można znaleźć prace, które tych korzyści nie ujawniają [7].

Populacja pacjentów w wieku podeszłym charakteryzuje się częstym występowaniem przewlekłych zaburzeń o mieszanej etiologii, często nakładających się i prowadzących stopniowo do niesprawności, zwiększających wrażliwość na czynniki stresowe i modulujących odpowiedź na interwencje terapeutyczne. Najważniejsze z nich określa się mianem wielkich

zespołów / problemów geriatrycznych (ang. Geriatric Giants). Należą do nich: zespół kruchości (ang. Frailty Syndrome, FS), zaburzenia funkcji poznawczych (ang. Cognitive Impairment, CI) i depresja, wielochorobowość i związany z nią zespół jatrogenny, zaburzenia mobilności i upadki, zaburzenia funkcji zwieraczy, zespoły bólu przewlekłego.

Ocena geriatryczna nie jest rutynowo stosowana w stratyfikacji ryzyka, chociaż pierwsze sugestie wskazujące na jej zasadność u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST pojawiły się wytycznych American Heart Association (AHA) z 2007 roku [10] i są również obecne w aktualnych wytycznych ESC dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych [5] [6].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że pacjenci z zespołem kruchości i ostrym zespołem wieńcowym są bardziej narażeni na powikłania [11], ale z drugiej strony odnoszą korzyści z leczenia interwencyjnego [12]. Pewnym utrudnieniem jest brak standardowego narzędzia do oceny zespołu kruchości, a używanie różnych skal utrudnia interpretację i porównywanie wyników badań.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie problemem zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów w wieku podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym. Dane epidemiologiczne wskazują na związek między chorobą wieńcową i zaburzeniami funkcji poznawczych [13], a w piśmiennictwie są dostępne dane wskazujące, że zaburzenia funkcji poznawczych posiadają, niezależnie od zespołu kruchości, moc predykcyjną w szacowaniu śmiertelności w tej grupie pacjentów [14].

Koncepcja łączenia zaburzeń funkcji poznawczych i zespołu kruchości wydaje się być bardzo atrakcyjna. Współwystępowanie tych zaburzeń określa się mianem „Cognitive Frailty” (CF) i jak wynika z dostępnych niewielu publikacji pozwala identyfikować subpopulację najwyższego ryzyka [15] [16].

Wielochorobowość definiowana jako współwystępowanie co najmniej dwóch chorób przewlekłych jest kolejnym ważnym problemem zdrowotnym w wieku podeszłym. Wiadomo, że narasta wraz z wiekiem [17] i częściej występuje u pacjentów z chorobami sercowo – naczyniowymi [18]. Niewiele jest prac oceniających wpływ wielochorobowości na prognozowanie w ostrym zespole wieńcowym, a ich wyniki nie są jednoznaczne, chociaż w większości wskazują na związek z gorszym rokowaniem i rozwojem powikłań [19] [20] [21].

Wiek jako jeden z najsilniejszych predyktorów gorszego rokowania w ostrych zespołach wieńcowych jest powszechnie stosowany w skalach ryzyka. Wiadomo, że wiek metrykalny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu pacjenta, który intuicyjnie wydaje się być dokładniejszym parametrem. Ocena geriatryczna powinna przybliżyć określenie wieku

biologicznego. Połączenie oceny geriatrycznej z rutynowo stosowanymi skalami ryzyka może zwiększyć moc predykcyjną w przewidywaniu ryzyka zgonu.

Ponieważ w piśmiennictwie dominują prace opisujące osobno wpływ poszczególnych problemów geriatrycznych, w tym głównie zespołu kruchości na przebieg leczenia i rokowanie w ostrych zespołach wieńcowych, a jedynie w nielicznych publikacjach dokonano oceny kompleksowej, podjąłem się oceny wpływu zespołu kruchości oraz dodatkowo zaburzeń funkcji poznawczych i wielochorobowości w grupie pacjentów z OZW zakładając, że pogłębiona, szeroka ocena geriatryczna może wnieść dodatkowe i cenne informacje pomocne w stratyfikacji ryzyka i planowaniu opieki medycznej w tej grupie chorych.

I.2. Wiek podeszły

I.2.1. Klasyfikacja wieku podeszłego

Wiek podeszły jest okresem w życiu człowieka, w którym zmiany inwolucyjne prowadzą do postępującego pogarszania funkcji tkanek i narządów, a w efekcie do deterioracji mechanizmów adaptacyjnych i osłabienia zdolności do utrzymywania homeostazy [22]. Stan ten manifestuje się postępującym ograniczeniem samodzielności życiowej, rosnącą zależnością od otoczenia. Granica wieku podeszłego jest trudna do określenia, na potrzeby nauki jest ustalana arbitralnie i charakteryzuje się zmiennością geograficzną będącą pochodną m.in. długości życia i stanu opieki zdrowotnej w poszczególnych rejonach świata. Według uniwersalnej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) należy rozróżnić wczesną starość, czyli wiek podeszły (60-75 lat), wiek starszy (75-90 lat) oraz wiek sędziwy, czyli długowieczność (powyżej 90 lat). Dla Polski i pozostałych państw Europy Zachodniej WHO granicę wieku podeszłego ustaliła na 65 r.ż. [1] Według najszerszej stosowanej klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego (ang. American Geriatrics Society, AGS) inkorporowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association, AHA), starość rozpoczyna się po 65 roku życia i w grupie tej wyróżnia się „młodych starszych” (65-75 lat), „starszych starszych” (75-84 lat) i „najstarszych starszych” (\geq 85 lat) [23].

I.2.2. Prognozy demograficzne

Według danych Organizacji Narodów Zjednoczonych (ang. United Nations, UN) w 2018 roku populacja osób w wieku podeszłym po raz pierwszy w historii świata przewyższyła populację

dzieci do 5 roku życia. Wg raportu z 2019 roku osoby w wieku podeszłym stanowiły 9% populacji światowej. W krajach rozwiniętych odsetek ten był ponad 2 – krotnie większy: w Japonii wyniósł 28%, w Unii Europejskiej 21%, w Polsce 19%. Do 2050 roku odsetek populacji w wieku podeszłym ma osiągnąć 16% na świecie i 25% w Europie i Ameryce Północnej. Liczba osób w wieku > 80 lat na świecie ma wzrosnąć z 143 milionów w 2019 do 426 milionów w 2050 roku [24].

W najnowszym raporcie Komisji Europejskiej (The 2021 Ageing Report) prognozuje się znaczące nasilenie trendu prowadzącego do odwrócenia piramidy demograficznej; stosunek pomiędzy populacją osób w wieku podeszłym (≥ 65 r.ż.), a populacją osób młodszych (20-64 r.ż.), który w 2010 roku wynosił 29% i w 2019 roku wzrósł do 34%, w 2070 roku ma osiągnąć 59%. W Polsce w roku 2070 na 100 osób w wieku 20-64 lat ma przypadać 67 osób w wieku podeszłym [25]. Podobny obraz wyłania się z Prognozy ludności na lata 2008 - 2035 Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) opublikowanej w 2009 roku. W ostatnim półwieczu długość życia wydłużyła się średnio o 14 lat u kobiet i 11 lat u mężczyzn, a w 2035 osoby w wieku podeszłym będą stanowić 25% populacji kraju, wówczas średnia długość życia osiągnie 82,9 lat u kobiet i 77,1 lat u mężczyzn [26]. Wg danych GUS z 2020 roku [2] odsetek osób w wieku podeszłym w populacji polskiej wynosił 18,4% i wg aktualnych prognoz ma wzrosnąć do 21,7% w roku 2025 i 32,7% w roku 2050 [3].

I.3. Ostre zespoły wieńcowe w wieku podeszłym

I.3.1. Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych w wieku podeszłym

W rejestrze GRACE (ang. Global Registry of Acute Coronary Events) odsetek chorych powyżej 65. roku życia przekroczył 50% [27]. Z rejestrów amerykańskich dotyczących ostrych zespołów wieńcowych wynika, że chorzy > 75 r.ż. stanowią ok. 40% wszystkich przypadków [28]. Średni wiek wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego wg danych AHA z 2012 roku przekraczał granicę wieku podeszłego i wynosił około 70 lat u kobiet i 66 lat u mężczyzn [29]. Podobne dane zebrano w krajach europejskich: w Hiszpanii co 3 pacjent przyjmowany do szpitala z rozpoznaniem OZW jest w wieku > 75 lat [30]. W rejestrze włoskim dotyczącym pacjentów z NSTEMI-ACS chorzy w wieku > 75 lat stanowili 35% [31]. Wg Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS szacuje się roczną liczbę hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego na ok. 140 000, z czego pacjenci w wieku > 75 lat stanowią 26,1% [32]. Średnia wieku pacjentów grupie z zawałem serca bez przetrwałego

uniesienia odcinka ST (NSTEMI) w 2014 roku wynosiła 69 lat [33]. Z kolei wg Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL w grupie pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) średni wiek u kobiet wynosił 74 lata i 63 lata u mężczyzn, przy czym pacjenci w wieku podeszłym stanowili większość [34].

I.3.2. Odrębności ostrych zespołów wieńcowych w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w wieku podeszłym jest zróżnicowana. Tym niemniej w grupie tej częściej występują choroby współistniejące, w tym będące czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, jak nadciśnienie tętnicze i hypercholesterolemia. Częstość występowania cukrzycy wzrasta do 75 r.ż., następnie spada. Wraz z wiekiem maleje natomiast liczba palaczy tytoniu. Częstsze są choroby współistniejące mające negatywny wpływ rokowniczy, jak niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc i przewlekła choroba nerek. W grupie pacjentów w wieku podeszłym częściej występuje migotanie przedsionków, co implikuje zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych zarówno w okresie okołoproceduralnym jak i w trakcie stosowania 3 – lekowego schematu leczenia przeciwkrzepliwego po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI). W tej grupie wiekowej jest także więcej osób po przebytych w przeszłości zawałach serca lub udarach mózgu [35] [36] [28]. Zaburzenia funkcji poznawczych, których częstość rośnie wraz z wiekiem mogą wywoływać lub nasilać obawę przed hospitalizacją i wpływać na opóźnienie przedszpitalne ze strony pacjenta stanowiąc czynnik opóźniający postawienie właściwego rozpoznania i wdrożenie leczenia [37].

W wieku podeszłym zaznaczają się również różnice w symptomatologii ostrych zespołów wieńcowych. Typowy ból stenokardialny występuje jedynie u 40-60% pacjentów [36] [28]. Dolegliwości bólowe w tej grupie wiekowej nierzadko są atypowe, zlokalizowane w nadbrzuszu mogą mylnie sugerować problemy gastryczne, częstsza jest duszność, osłabienie, wzmożona potliwość. Dodatkowo mogą występować objawy neurologiczne (związane z hypoperfuzją mózgową) jak splątanie, zawroty głowy, a nawet omdlenia [38]. Interpretacja zapisu ekg bywa utrudniona ze względu na częstsze występowanie bloku odnóg p. Hissa, rytmu ze stymulatora, obecności cech martwicy po przebytych w przeszłości incydentach wieńcowych. Wraz z wiekiem rośnie ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej wielonaczyniowej i zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej (u osób powyżej 80 r.ż. – 72% r.ż., u osób powyżej 70 r.ż. – 68%, u osób < 50 r.ż. – 37%) [39]. Towarzyszy temu

zwiększona częstość ostrej niewydolności serca wklajającej ostry zespół wieńcowy. Obrzęk płuc i wstrząs kardiogeny w przebiegu OZW w grupie pacjentów po 75 r. ż. powodują wzrost śmiertelności wewnątrzszpitalnej do ponad 70%, podczas gdy w populacji młodszych pacjentów śmiertelność wynosi około 44% [40]. Wszystkie wyżej wymienione aspekty wskazują, że pacjenci w wieku podeszłym stanowią populację podwyższonego ryzyka obarczoną gorszym rokowaniem i częściej narażoną na powikłania. Pomimo tego leczenie interwencyjne ostrych zespołów wieńcowych w tej grupie chorych nadal pozostaje najskuteczniejszą metodą.

I.3.3. Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych

Leczenie ostrych zespołów wieńcowych zmieniło się diametralnie na przestrzeni czterech ostatnich dekad. Generalną zasadą w przypadku rozpoznania OZW jest natychmiastowe wdrożenie leczenia farmakologicznego oraz dążenie do diagnostyki i leczenia metodami kardiologii inwazyjnej. Leczenie farmakologiczne ma na celu zahamowanie formowania się zakrzepów w krążeniu wieńcowym (w tym celu stosuje się leki przeciwplatekcyjne, heparyny), stabilizację blaszki miażdżycowej (statyny), zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia serca na tlen (beta blokery, azotany) oraz łagodzenie objawów niedokrwienia i duszności (opiaty, tlen). W przypadku zawału serca STEMI kluczową interwencją jest udrożnienie tętnicy dożylowej. Standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zalecają doprowadzenie do reperfuzji nie później niż w 120 minut od postawienia rozpoznania u wszystkich pacjentów, u których objawy trwają krócej niż 12 godzin. Reperfuzję można osiągnąć drogą farmakologiczną – stosując lek fibrynolityczny, lub mechaniczną – wykonując przezskórną angioplastykę wieńcową.

Historycznie pierwszą stosowaną metodą była fibrynoliza farmakologiczna. Wprowadzona została do praktyki lekarskiej w 1979 roku przez Rentropa i wsp. początkowo w formie aplikacji dożyłnej, a w następnych latach w postaci infuzji dożyłnej [41]. Upowszechnienie stosowania leków fibrynolitycznych w zawale serca STEMI doprowadziło do redukcji śmiertelności o kilkanaście procent. W badaniu GISSI – w obserwacji 3 tygodniowej obserwowano redukcję o 18% (z 13% do 10,7%) [42], podobne wyniki przyniosło badanie ISIS-2 (redukcja śmiertelności w obserwacji 5 – tygodniowej z 12% do 9,2%) [43]. Dowiedziono, że podanie leku w warunkach przedszpitalnych spowodowało dalszą redukcję wczesnej śmiertelności o 17% w stosunku do stosowania

fibrynolizy w szpitalu [44]. Obecnie leczenie fibrynolityczne jest zalecane u pacjentów, u których objawy zawału serca trwają nie dłużej niż 12 godzin, a pierwotnej angioplastyki nie można wykonać w oknie czasowym 120 minut od postawienia rozpoznania.

Od wielu lat złotym standardem leczenia zawału serca STEMI jest pierwotna angioplastyka wieńcowa (ang. primary Percutaneous Coronary Intervention, pPCI). Pierwsze próby stosowania mechanicznej reperfuzji za pomocą angioplastyki wieńcowej przypadają na lata 80 – te. Metoda ta upowszechniła się w kolejnej dekadzie, a metaanaliza E.C. Keeley i wsp. opublikowana w 2003 roku wykazała jednoznaczną przewagę pierwotnej angioplastyki wieńcowej nad fibrynolizą. Zastosowanie pPCI skutkowało redukcją śmiertelności wewnątrzszpitalnej z 9% do 7%, redukcją ryzyka ponownego zawału (dorzutu zawału) z 7% do 3%, redukcją ryzyka udaru z 2% do 1% [45]. Pierwotna angioplastyka wieńcowa okazała się metodą skuteczniejszą i bezpieczniejszą (powodując mniej powikłań krwotocznych). Zgodnie z rekomendacjami ESC pierwotna angioplastyka wieńcowa jest leczeniem z wyboru, jeżeli można ją wykonać w oknie czasowym 120 minut (od postawienia rozpoznania do przejścia przewodnikiem przez zmianę odpowiedzialną za zawał), jest zalecana również po upływie 12 godzin od postawienia rozpoznania jeżeli utrzymują się objawy niedokrwienia, objawy niestabilności hemodynamicznej, groźne dla życia zaburzenia rytmu serca [46], należy rozważyć jej rutynowe wykonanie u pacjentów zdiagnozowanych późno, po 12 godzinach od wystąpienia objawów, ale przed upływem 48 godzin [47]. Diagnostyka inwazyjna jest zalecana ponadto jako uzupełnienie leczenia fibrynolitycznego w oknie czasowym 2-24 godzin po podaniu leku, jeżeli leczenie to okazało się skuteczne, lub wcześniej w przypadku braku skuteczności fibrynolizy [48].

Rekomendacje ESC w leczeniu STEMI nie zalecają odrębnego postępowania u osób starszych. Dowody naukowe wskazują, że leczenie reperfuzyjne jest korzystne niezależnie od wieku, zwłaszcza w przypadku pierwotnej angioplastyki wieńcowej [49], która u pacjentów w wieku podeszłym jawi się jako bezpieczniejsza i skuteczniejsza od reperfuzji farmakologicznej. W badaniu GUSTO IIb potwierdzono przewagę PCI nad trombolizą w STEMI we wszystkich grupach wiekowych, zwłaszcza u najstarszych pacjentów [50]. Wnioski te potwierdziła Metaanaliza 10 badań porównujących reperfuzję farmakologiczną z mechaniczną (PCI) – u pacjentów powyżej 70 r.ż.: mniejszą śmiertelność notowano w grupie leczonej interwencyjnie [51]. Eksperti zwracają uwagę na częstsze w tej grupie wiekowej nietypowe objawy, zwiększone ryzyko krwawień związane ze zjawiskiem stosowania nadmiernych dawek leków przeciwzakrzepowych niedostosowanych do pogarszającej się czynności nerek [52], a także potencjalny negatywny wpływ

wielochorobowości i zespołu kruchości na przebieg choroby. W wytycznych ESC dotyczących NSTEMI zaleca się stosowanie tych samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych, w tym interwencyjnych, u pacjentów starszych i młodszych (klasa I poziom B) [6]. Potwierdzono skuteczność strategii inwazyjnej w grupie pacjentów z NSTEMI, gdzie rutynowe zastosowanie wczesnej strategii inwazyjnej u chorych > 75 r.ż. spowodowało redukcję zgonów i ponownych zawałów serca o połowę w porównaniu z leczeniem zachowawczym (10,8% vs 21,6%) [53]. Co więcej, wg danych rejestru CRUSADE, zastosowanie przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w wieku sędziwym (powyżej 90 lat) również skutkuje redukcją śmiertelności [54]. Tym niemniej pacjenci w wieku podeszłym później i rzadziej poddawani są strategii inwazyjnej [9]. Grupa ta nie jest również dostatecznie reprezentowana w badaniach klinicznych [7] [8]. Należy mieć na uwadze, że w związku z upowszechnieniem leków p/łytkowych nowej generacji wzrosło ryzyko powikłań krwotocznych u osób w wieku podeszłym, a z drugiej strony upowszechnienie stosowania dostępu promieniowego zredukowało ilość miejscowych powikłań krwotocznych [55]. W związku z powyższym autorzy wytycznych akcentują zasadność pogłębionej oceny m.in. ryzyka związanego z niedokrwieniem, powikłaniami krwotocznymi, oczekiwanym czasem przeżycia oraz oceną geriatryczną w celu właściwego wyboru terapii [6].

I.3.4. Stratyfikacja ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych

Skala GRACE jest powszechnie uznanym standardowym narzędziem stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (STEMI i NSTEMI-ACS). Została wprowadzona w 2003 roku na podstawie analizy populacji rejestru Global Registry of Acute Coronary Events obejmującej 11389 chorych. Modele skali ryzyka GRACE poddano walidacji zewnętrznej z użyciem danych obserwacyjnych [56]. Ocenie poddaje się 8 parametrów: wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, klasę Killip - Kimball, obecność niedokrwienych zmian odcinka ST w zapisie EKG, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, obecność podwyższonego stężenia Troponin sercowych, fakt zatrzymania krążenia przy przyjęciu do szpitala. Suma uzyskanych punktów początkowo określała ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego (> 140 pkt. wysokie, 140-109 pkt. pośrednie, < 109 pkt. niskie) [57]. Skalę GRACE ulepszono w 2006 roku prolongując jej zdolność prognostyczną na okres 6 miesięcy oraz dodając funkcję określenia ryzyka wystąpienia zgonu lub kolejnego zawału serca

[58]. Stosując skalę GRACE 2.0 można obliczyć ryzyko przy użyciu zmodyfikowanego modelu, w którym stężenie kreatyniny i skalę Killip - Kimball można zastąpić w przypadku niedostępności tych danych odpowiednio informacją o występowaniu niewydolności nerek i stosowaniu diuretyków. Pomimo, że wersje GRACE 1.0 i 2.0 powstały w oparciu o populacje włączone do analiz przed ponad 10 laty, to zdolność tych skal do rozgraniczenia ryzyka między małym a dużym pozostaje dobra, aczkolwiek zwraca się uwagę na prawdopodobieństwo przeszacowania ryzyka. Tym niemniej ocenę ryzyka opartą na skali ryzyka GRACE uznano za nadrzędną w stosunku do subiektywnej oceny ryzyka wystąpienia zgonu lub zawału serca dokonywanej przez lekarza [59] [60]. Dla ułatwienia i rozpowszechnienia stosowania grupa badawcza GRACE udostępniła kalkulator internetowy, który znajduje się pod adresem URL https://www.outcomes-unmassed.org/risk_models_grace_orig.aspx dla skali ryzyka GRACE 1.0 i www.outcomes-unmassed.org/grace/acs_risk2/index.html dla skali ryzyka GRACE 2.0. Skala GRACE jest rekomendowanym narzędziem oceny ryzyka przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym NSTEMI-ACS (klasa zaleceń IIa, poziom zaleceń B).

W przypadku ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wyniki badań randomizowanych i ich metaanaliz wskazują, że rutynowa strategia inwazyjna redukuje ryzyko złożonych punktów końcowych związanych z niedokrwieniem w szczególności w grupie dużego i bardzo dużego ryzyka, nie wpływając na redukcję ryzyka zgonu w całej heterogenicznej populacji pacjentów z NSTEMI – ACS [61] [62] [63]. Zalecana jest wstępna stratyfikacja ryzyka. Wyróżnia się 3 grupy: bardzo dużego, dużego i małego ryzyka. Pacjenci bardzo dużego ryzyka tj. we wstrząsie kardiogennym, niestabilni hemodynamicznie i elektrycznie, z utrzymującą się stenokardią spoczynkową mimo leczenia farmakologicznego, zmianami EKG sugerującymi chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej (obniżeniami odcinka ST > 1 mm w 6 odprowadzeniach i uniesieniem ST w aVR i/lub V1) wymagają podobnego traktowania jak pacjenci ze STEMI – natychmiastowego wykonania koronarografii – nie później niż w ciągu 2 godzin. Grupa ta ze względu na niekorzystne rokowanie krótkoterminowe była pomijana w badaniach klinicznych. Na podstawie przeprowadzonych randomizowanych badań TIMACS [64] i VERDICT [65] dowiedziono, że pacjenci z wynikiem skali GRACE 1.0 > 140 pkt. korzystali z wczesnej strategii inwazyjnej. W Metaanalizie Jobsa i wsp. [66] u pacjentów z dodatnim testem troponinowym, cukrzycą, w wieku > 75 lat i z punktacją GRACE 1.0 > 140 odnotowano redukcję śmiertelności. Wyniki dalszych badań i ich metaanaliz spowodowały wyodrębnienie czynników ryzyka, do których zalicza się dodatni test troponinowy oraz dynamiczne zmiany niedokrwienne w zapisie EKG. Wg aktualnych

wytycznych pacjenci spełniający przynajmniej jedno z powyższych kryteriów powinni mieć wykonaną koronarografię w ciągu 24 godzin, gdyż wczesna interwencja w tej grupie wiąże się ze skróceniem hospitalizacji i redukcją ryzyka nawrotu niedokrwienia [67] [68] [69]. Pacjentów niespełniających kryteriów bardzo dużego i dużego ryzyka, bez nawrotu objawów niedokrwienia zalicza się do grupy małego ryzyka zdarzeń niedokrwieniowych w perspektywie krótkoterminowej. Preferuje się selektywną strategię inwazyjną, decyzję podejmuje się po wykonaniu prób obciążeniowych i ocenie klinicznej. Co ważne, w tej grupie pacjentów po wykonaniu dodatkowych badań często stawia się alternatywne rozpoznanie tłumaczące występowanie dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Obecnie przyjmuje się, że jedynie 10-30% pacjentów z NSTEMI – ACS leczonych jest zachowawczo [70] [71]. W grupie tej znajdują się chorzy nie kwalifikowani do koronarografii, chorzy u których nie stwierdzono istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych oraz chorzy z zaawansowaną chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji.

Podsumowując: wszystkie wyżej wymienione aspekty sprawiają, że pacjenci w wieku podeszłym są grupą podwyższonego ryzyka obarczoną gorszym rokowaniem i częściej narażoną na powikłania. Pomimo tego leczenie interwencyjne ostrych zespołów wieńcowych nadal pozostaje najskuteczniejszą metodą. Rutynowa wielowymiarowa ocena geriatryczna może przynieść dodatkowe korzyści związane z możliwością wyodrębnienia subpopulacji najwyższego ryzyka powikłań lub subpopulacji, w której stosowanie agresywnego leczenia nie przełoży się na oczekiwane efekty.

I.4. Zespół geriatryczny

Populacja pacjentów w wieku podeszłym, chociaż jest populacją niejednorodną, charakteryzuje się częstym występowaniem przewlekłych zaburzeń o różnej etiologii, nierzadko nakładających się na siebie, prowadzących stopniowo do niesprawności, wpływających negatywnie na jakość życia, wrażliwość na czynniki stresowe i odpowiedź na interwencje terapeutyczne.

Najważniejsze z nich określa się mianem wielkich problemów / zespołów geriatrycznych (ang. Geriatric Giants). Należą do nich:

- 1) zespół kruchości,
- 2) zaburzenia funkcji poznawczych i depresja,

- 3) wielochorobowość, wielolekowość i zespoły jatrogenne,
- 4) zaburzenia mobilności i upadki,
- 5) nietrzymanie moczu,
- 6) zespoły bólu przewlekłego.

W niniejszej pracy skupiono się na ocenie wpływu zespołu kruchości, a także zaburzeń funkcji poznawczych i wielochorobowości na przebieg ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów wieku podeszłym.

I.4.1. Zespół kruchości

I.4.1.1. Definicja zespołu kruchości

Pojęcie zespołu kruchości pojawiło się w medycynie w latach 80-tych XX wieku wraz z rozwojem geriatryi. Pomimo 4 dekad badań nie ustalono jednej, standardowej definicji FS, podobnie jak nie ustalono standardowych kryteriów rozpoznania. [72] [73]. Pierwsze próby definiowania FS odnosiły się do osób w wieku podeszłym wymagających szczególnej opieki, były więc w swoim znaczeniu bliskoznaczne z niepełnosprawnością [74]. Niepełnosprawność wieku podeszłego rozumiano jako wystąpienie problemów w wykonywaniu czynności dnia codziennego; podstawowych (ang. Activities of Daily Living, ADL) i złożonych (ang. Instrumental Activities of Daily Living, IADL) oraz braku aktywności społecznej [75]. Obecnie zespół kruchości traktuje się jako osobny problem medycyny wieku podeszłego, a przyjęte definicje FS nie zawierają w sobie niepełnosprawności i wielochorobowości, chociaż podkreśla się ich wzajemne korelacje [76]. Jedną z najstarszych i najczęściej używanych jest definicja Lindy Fried z 2001 roku, która powstała w oparciu o badanie kliniczne Cardiovascular Health Study (CHS) prowadzone w latach 1989 – 1993. Fried opisała zespół kruchości jako „syndrom fizjologiczny charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw i odporności na czynniki stresowe, co wynika ze skumulowanego obniżenia wydolności różnych systemów fizjologicznych, prowadzący do wystąpienia niekorzystnych następstw” [77]. Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne definiuje zespół kruchości jako zespół fizjologiczny starzejącego się organizmu charakteryzujący się zmniejszeniem rezerwy adaptacyjnej na poziomie wielonarządowym, zmniejszeniem rezerwy fizjologicznej, połączonej z zaburzeniami regulacji endokrynnej i dysfunkcją układu immunologicznego. Konsekwencją tego stanu jest zmniejszenie odporności na czynniki stresogenne (fizjologiczne, ale również

środowiskowe i psychospołeczne oraz choroby i urazy) [78]. Uważa się, że zespół kruchości należy traktować jako wykładnik zaawansowanego wieku biologicznego, który dokładniej niż wiek kalendarzowy odzwierciedla stan organizmu. Potwierdzono, że FS jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań w podeszłym wieku, w tym u chorych przewlekle.

I.4.1.2. Patofizjologia zespołu kruchości

Pierwotna etiologia zespołu kruchości nie jest dotąd poznana. Za prawdopodobną przyczynę uważa się kaskadę równoległych procesów patofizjologicznych prowadzących do krytycznego zaburzenia homeostazy [79]. Wśród najistotniejszych wymienia się zaburzenia neuroendokrynne, procesy zapalne i zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia układu mięśniowo – szkieletowego oraz otyłość.

Zaburzenia neuroendokrynne polegają na nieprawidłowym wydzielaniu kortykosteroidów, obniżeniu stężenia hormonów płciowych (estrogenów i testosteronu), obniżeniu stężenia hormonów anabolicznych - hormonu wzrostu (ang. growth hormone, GH) wraz z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (insulin-like growth factor, IGF), obniżeniu stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Wzmoczeniu ulega aktywność sympatycznego układu nerwowego, dochodzi do osłabienia układu immunologicznego, co skutkuje zwiększoną podatnością na infekcje [80]. U pacjentów z rozwiniętym zespołem kruchości obserwuje się podwyższony poziom białka C – reaktywnego (ang. C – reactive protein, CRP), D – dimerów, fibrynogenu, cytokin – interleukiny 6 i 1b (IL-6, IL-1b), czynnika martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α , TNF α), obniżone stężenie interleukiny 2 (IL-2). Podwyższone stężenie cytokin o działaniu katabolicznym (IL-6, TNF α) przy zmniejszonej sekrecji hormonów o działaniu anabolicznych prowadzi do przewagi katabolizmu, czego efektem jest postępująca sarkopenia. Sarkopenia powodując osłabienie siły mięśniowej prowadzi do ograniczenia mobilności, a niedostatek ruchu w mechanizmie błędnego koła prowadzi do dalszego zmniejszania masy mięśniowej i w efekcie do osteopenii. Często towarzysząca sarkopenii otyłość, jako kolejny marker zespołu kruchości, powoduje odkładanie się tkanki tłuszczowej trzewnej w mięśniach i dodatkowo ogranicza sprawność fizyczną [81].

I.4.1.3. Epidemiologia zespołu kruchości

U osób w podeszłym wieku zespół kruchości jawi się jako coraz istotniejszy problem zdrowotny. Częstość występowania FS rośnie wraz z wiekiem, więc w nadchodzących latach w miarę wydłużania się średniej długości życia należy liczyć się ze wzrostem populacji zagrożonej i obciążonej zespołem kruchości [77]. Dostępne dane epidemiologiczne należy porównywać ostrożnie, zwracając uwagę na metodologię rozpoznania FS, ponieważ przy braku jednoznacznej definicji i kryteriów rozpoznania badacze mogą posługiwać się różnymi narzędziami w rozpoznawaniu tego zaburzenia. R.M. Collard w przeglądzie systematycznym 21 badań zaczerpniętych z bazy Pubmed, które objęły łącznie 61500 pacjentów wieku ≥ 65 lat wykazała znaczne różnice w częstości występowania FS (od 4,0% do 59,1%, średnio FS stwierdzono u 10,7%), co wynikało m.in. z użycia różnych narzędzi do oceny FS. Zespół kruchości częściej stwierdzano u kobiet niż u mężczyzn (9,6% vs 5,2%) jakkolwiek w najstarszych grupach wiekowych trend ten ulegał odwróceniu [82]. W badaniu Cardiovascular Health Study (CHS), w grupie 5317 osób w wieku od 65 do 101 lat, zespół kruchości rozpoznawany wg kryteriów CHS / Fried stwierdzono u 7%. W podgrupie Afro-Amerykanów odsetek był ponad 2-krotnie większy niż u rasy kaukaskiej (12% vs 6%), co autorzy częściowo tłumaczą różnym statusem socjoekonomicznym obu grup. Stwierdzono ponadto różnicę w występowaniu FS u obu płci: u kobiet (w grupach do 80 r.ż.) FS rozpoznawano 2-krotnie częściej niż u mężczyzn. Częstość FS wzrastała z wiekiem – od 3,9% w grupie 65-74 lat do 24% w grupie > 85 r.ż. [77]. Analiza Santos – Eggimann i wsp. dostarczyła danych z 10 krajów Europy zachodniej. W ramach projektu SHARE (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) z 2004 roku badano 18227 osób. Zespół kruchości definiowano wg kryteriów stosowanych przez L. Fried w badaniu CHS. Łącznie w populacji ≥ 65 r.ż. FS rozpoznano u 17%. Stwierdzono intrygującą różnicę między krajami południa, gdzie występował częściej (Włochy 23%, Hiszpania 27,3%, Grecja 14,7%), a Szwajcarią (5,8%) i krajami północy, gdzie rozpoznawano go rzadziej (Szwecja 8,6%, Holandia 11,3%, Niemcy 12,1%, Austria 10,8%, Dania 12,4%). We Francji - kraju południa i północy FS stwierdzono u 15% badanych [83].

W Holenderskim badaniu LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) zespół kruchości w grupie wiekowej ≥ 65 r.ż. rozpoznano u 9,2% mężczyzn i 14,6% kobiet [84]. Beatriz E. Alvarado i wsp. w 2008 roku opublikowała dane z Projektu SABE (Salud Bienestar y Envejecimiento). Ocenie poddano 10661 osób w wieku powyżej 60 lat z 7 miast Ameryki Łacińskiej i Karaibów: Buenos Aires, Argentyna (n=1043), Bridgetown, Barbados (n=1508), Santiago, Chile (n=1301), Montevideo, Urugwaj (n=1450), Mexico City, Meksyk (n=1311),

Hawana, Kuba (n=1905), Sao Paolo, Brazylia (n=2143). Zespół kruchości rozpoznawano za pomocą kryteriów L. Fried. Stwierdzono częstsze występowanie FS niż w krajach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej (Bridgetown - 26,7%, Hawana – 39%, Mexico City - 39,5%, Sao Paolo - 40,6%, Santiago – 42,6%). Podobnie jak w innych krajach, u kobiet FS stwierdzano częściej (30-48%) niż u mężczyzn (21-30%). Autorzy upatrują przyczyn częstszego występowania zespołu kruchości w Ameryce Łacińskiej w gorszych warunkach socjoekonomicznych (których wpływ na stan zdrowia kumuluje się przez całe życie) oraz w wyższym odsetku otyłości i cukrzycy [85]. Tezę tę mogą potwierdzać wyniki badania EPESE (The Hispanic Established Population for Epidemiological Study of the Elderly), w którym ocenie poddano 621 osoby pochodzenia latynoskiego zamieszkałe w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 78,1 lat, a zespół kruchości (wg kryteriów L. Fried / CHS) stwierdzono u 20% (22% kobiet i 17% mężczyzn) [86].

Występowanie zespołu kruchości wpływa niekorzystnie na przeżycie osób w wieku podeszłym, co potwierdzono w wielu obserwacjach. A.B. Mitnitski i wsp. analizując dane 2914 pacjentów > 65 r.ż. z badania CSHA (Canadian Study of Health and Aging) uznał, że wiek biologiczny określony na potrzeby tego badania za pomocą Indeksu Kruchości (Frailty Index, FI) wykazuje istotnie silniejszą korelację ze śmiertelnością niż wiek metrykalny, a FI jest czułym predyktorem przeżycia [87]. Zależność tą potwierdzono również w analizie 728 pacjentów z badania CSHA w wieku powyżej 80, gdzie zespół kruchości oznaczany wg Indeksu Kruchości lub Klinicznej Skali kruchości (CSHA-Clinical Frailty Scale) był istotnie związany ($p < 0.01$) ze zwiększeniem ryzyka zgonu, niesamodzielności i pogorszenia funkcji poznawczych [88].

Dodatkowo warto zaakcentować fakt 3 - krotnie częstszego występowania zespołu kruchości u pacjentów z chorobami sercowo - naczyniowymi, w tym chorobą niedokrwienną serca [89]. Z drugiej strony sam zespół kruchości sprzyja rozwojowi chorób sercowo – naczyniowych. Newman A.B. i wsp. w swojej pracy ocenili 1259 pacjentów z potwierdzonym zespołem kruchości i bez wywiadu w kierunku chorób układu sercowo – naczyniowego stwierdzając częstsze występowanie obniżonego wskaźnika kostka – ramię ($< 0,8$), bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej $> 75\%$ oraz zwiększonej masy mięśnia lewej komory. Nieme klinicznie zmiany niedokrwienne w centralnym układzie nerwowym również były uwidaczniane istotnie częściej [90]. Korelacje te zachęcają do dalszych badań w celu identyfikacji wspólnych szlaków patofizjologicznych obu procesów. Zwraca się uwagę na wspólną rolę przewlekłego stanu zapalnego.

I.4.1.4. Kryteria rozpoznania zespołu kruchości i narzędzia badawcze

Pomimo, że zagadnienie zespołu kruchości jest eksplorowane od blisko 4 dekad i w tym czasie powstało wiele narzędzi do jego oceny, dotychczas nie ustalono złotego standardu. Istnieją trzy główne modele FS.

1. Model fenotypowy zaproponowany przez L. Fried w Cardiovascular Health Study skupiony na fizycznych cechach zespołu kruchości. Najczęściej używanymi skalami są skala Fried, skala FRAIL, Physical Frailty Index.
2. Model kumulowanego deficytu, polegający na ocenie kilkudziesięciu parametrów, do rozpoznania zespołu kruchości wymagane jest potwierdzenie 25% z nich. Ocenia się: objawy, choroby współistniejące, niesprawności, parametry laboratoryjne. Narzędziem najczęściej wybieranym jest zaproponowany przez Mitnitskiego i wsp. Frailty Index (FI).
3. Model wielowymiarowy, który definiuje kruchość w szerszym, holistycznym ujęciu; poza domeną fizyczną skupia się na domenie psychologicznej i społecznej. Do narzędzi najchętniej używanych należą Tilburg Frailty Indicator (TFI), Groningen Frailty Indicator (GFI), Edmonton Frail Scale (EFS), The Health Status Form.

Narzędzia do oceny zespołu kruchości można podzielić również w inny sposób:

1. narzędzia bazujące na wywiadzie / wypełnieniu ankiety bez obiektywnego oszacowania wydolności fizycznej (skala FRAIL, Frailty Index, Clinical Frailty Scale (CFS), TFI).
2. Narzędzia zakładające obiektywne oszacowanie wydolności fizycznej (skala Fried, skala Green, skala SHARE FI, skala EFS)
3. Narzędzia zakładające pomiar wydolności fizycznej (Grip Strenght Test z użyciem dynamometru, Gait Speed Test, SPPB – Short Physical Performance Battery).

Z punktu widzenia lekarza praktyka narzędzie służące do oceny zespołu kruchości powinno być proste do zastosowania w codziennej praktyce, powtarzalne i nie zajmujące zbyt wiele czasu. Z drugiej strony, prowadzący badania naukowe poddają ocenie wiele parametrów, by zidentyfikować czynniki mające istotny wpływ na rokowanie (np. Frailty Index).

Reasumując: dobrze skonstruowane narzędzie powinno umożliwić ocenę pacjenta w szerokim aspekcie (biopsychospołecznym), być przy tym nierozbudowane (skupiające się na ocenie parametrów o największym znaczeniu predykcyjnym) i łatwe do implementacji w życiu

codziennym. Poniżej przedstawiono przegląd najczęściej używanych narzędzi badawczych zespołu kruchości.

Skala Fried zastosowana w badaniu CHS składająca się z pięciu parametrów:

- 1) niezamierzonej utraty masy ciała (> 5kg lub 5% masy ciała w ciągu ostatniego roku),
- 2) osłabienia siły uścisku dłoni (o 20%) z uwzględnieniem płci oraz masy ciała,
- 3) spowolnienia ruchowego (o 20%), którego miarą jest szybkość przejścia 5m / 15 stóp (ang. 5m Gait Speed Test),
- 4) niskiego poziomu aktywności fizycznej (ang. low physical activity),
- 5) wyczerpania (ang. self-reported exhaustion).

Uzyskanie 3 lub więcej punktów identyfikuje pacjenta jako kruchego, a 1 lub 2 punktów jako zagrożonego zespołem kruchości [77].

Edmonton Frail Scale (EFS) – skala składająca się z 10 domen (ocenie poddaje się: mobilność i równowagę, niezależność funkcjonalną, stopień odżywienia, przyjmowanie leków, a także funkcje poznawcze, nastrój, jakość życia, wsparcie społeczne, postawy zdrowotne). W skali tej można uzyskać maksymalnie 17 punktów. Zespół kruchości rozpoznaje się od 4 punktów, wynik powyżej 9 punktów świadczy o nasilonym FS [91].

Clinical Frailty Scale (CFS) powstała na bazie Indeksu Kruchości (ang. Frailty Index, FI), który stworzono w oparciu o badanie kohortowe CSHA (Canadian Study Health and Aging). FI jest modelem matematycznym akumulacji 70 deficytów z wielu obszarów takich jak: obecność i nasilenie chorób współistniejących, obecność i nasilenie objawów niepełnosprawności, obecność i nasilenie zaburzeń neurologicznych i funkcji poznawczych. Z powodu swojej konstrukcji (czasochłonna ocena aż 70 deficytów) nadaje się do badań naukowych, a ma mniejsze zastosowanie w codziennej praktyce. Skala CFS bazująca na FI składa się z 7 kategorii opisowych, jest łatwa i przyjazna do stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Wykazuje przy tym wysoką korelację z FI w przewidywaniu zgonu lub konieczności pomocy instytucjonalnej w obserwacji 5 – letniej.

Według skali CFS pacjentów klasyfikuje się jako:

- 1) bardzo sprawnych (aktywni, energiczni, regularnie wykonujący ćwiczenia fizyczne, najsprawniejsi w swojej grupie wiekowej)
- 2) sprawnych (bez aktywnej choroby, ale mniej sprawnych niż kat .1),

- 3) podatnych (z leczonymi chorobami współistniejącymi, których objawy są dobrze kontrolowane w porównaniu z grupą 4)
- 4) wrażliwych (pacjenci, którzy jeszcze nie są zależni od osób trzecich, ale mają bardziej nasilone objawy chorób współistniejących lub są spowalniali w codziennej aktywności)
- 5) łagodnie osłabionych (z ograniczoną zależnością od osób trzecich w IADL)
- 6) umiarkowanie osłabionych (wymagających pomocy w ADL i IADL)
- 7) znacznie osłabionych (całkowicie zależnych od osób trzecich w czynnościach dnia codziennego lub terminalnie chorych) [72].

Skala Groningen Frailty Indicator (GFI) zawiera 15 pytań obejmujących 4 domeny:

- fizyczną (mobilność, zmęczenie, problemy zdrowotne, sprawność wzroku i słuchu)
- psychologiczną (zaburzenia nastroju, depresja)
- poznawczą
- socjalną (izolacja społeczna i emocjonalna)

Wynik co najmniej 4 punktów upoważnia do rozpoznania FS [92]. Skala ta miała głównie zastosowanie w populacji pacjentów onkologicznych, a dane co do jej przydatności nie są jednoznaczne [93] [94] [95] [96].

Skala FRAIL, która jest skalą zalecaną przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Odżywiania i Starzenia się (ang. International Association of Nutrition and Aging, IANA), bazuje na subiektywnej ocenie stanu zdrowia dokonywanej przez respondentów. Ocenie poddaje się 5 obszarów:

- zmęczenie
- wytrzymałość (mierzoną zdolnością do wejścia po schodach bez przystanku na 1 piętro)
- mobilność (mierzoną zdolnością do przejścia 1 przecznicy)
- występowania schorzeń przewlekłych (w liczbie większej niż 5)
- utratę masy ciała (o więcej niż 5%)

Uzyskanie wyniku 3 lub więcej punktów wskazuje na zespół kruchość, a 1 lub 2 punkty na zagrożenie FS [97]. Wartość predykcyjną skali FRAIL potwierdzono m. in. w badaniu EMAS (European Male Aging Study), gdzie wykazano, że rozpoznanie FS jest związane z prawie 4-krotnym wzrostem ryzyka zgonu w obserwacji 4 – letniej (HR 3,87; 95% CI 2,25–6,66) [98].

- Skala Garcia – Garcia zaprezentowana w 2014 roku uwzględnia 6 obszarów takich jak:
- 1) równowaga energetyczna i stan odżywienia (ocenia się utratę masy ciała, BMI, obwód talii, stężenie albumin w surowicy, aktywność fizyczną)
 - 2) układ nerwowy (ocenia się płynność mówienia /wymienianie nazw zwierząt przez minutę/ i równowagę /próba Romberga/)
 - 3) układ krążenia / miażdżycy (ocenia się wskaźnik kostak / ramię)
 - 4) siła mięśniowa (uścisk dłoni, wyprost kolana)
 - 5) wytrzymałość (test wstawania z krzesła – ilość powtórzeń w ciągu 30 sek.)
 - 6) szybkość chodu (na dystansie 3 metrów)

Każdy pomiar oceniany jest w skali 0-4 (obszary 1-5 i 7) lub 0-5 (domena 6), gdzie 0 odpowiada najlepszemu wynikowi. Następnie punkty sumuje się i przelicza zgodnie z algorytmem podanym przez autorów. Końcowy wynik może wynosić od 0 do 100 (niższy wynik oznacza mniejsze ryzyko zespołu kruchości) [99].

Skala Tilburg Frailty Indicator (TFI) bazuje na szerokiej koncepcji zespołu kruchości z uwzględnieniem domeny fizycznej (8 punktów), psychicznej (4 punkty) i społecznej (3 punkty). Dodatkowo ocenie poddaje się również determinanty zespołu kruchości. W skali tej można otrzymać od 0 do 15 punktów. Granicą rozpoznania FS jest 5 punktów [100]. Skalę TFI użytą przez autora do identyfikacji zespołu kruchości omówiono dokładniej w dalszej części pracy.

I.4.2. Problemy zdrowia psychicznego

Wśród problemów zdrowia psychicznego wieku podeszłego wyróżnić należy 2 obszary: zaburzenia nastroju i zaburzenia funkcji poznawczych.

Przewlekłe zespoły depresyjne są istotnym problemem wieku podeszłego, ich rozpowszechnienie w populacji rośnie wraz z wiekiem. Są częstsze niż zespoły otępienne, dotyczą ok. 15 - 25% osób po 65 r.ż. Głębokie stany depresyjne rozpoznaje się u 2-4%. U pensjonariuszy zakładów opiekuńczych i pacjentów przewlekłe hospitalizowanych rozpowszechnienie depresji sięga 40% [101].

I.4.2.1. Zaburzenia funkcji poznawczych

Funkcje poznawcze umożliwiają prawidłową orientację w środowisku zewnętrznym. Odpowiednia interpretacja bodźców z otoczenia jest możliwa poprzez spostrzeganie i przetwarzanie informacji za pomocą myśli i języka oraz utrwalanie wiedzy w pamięci. Do podstawowych funkcji poznawczych należą: spostrzeganie (rozpoznawanie twarzy, przedmiotów), uwaga (podzielność i trwałość uwagi), pamięć (krótko- i długotrwała), myślenie (kojarzenie, wnioskowanie) i mowa (nazywanie, rozumienie, powtarzanie).

Zaburzenia funkcji poznawczych dzieli się na łagodne (ang. mild cognitive impairment, MCI) oraz otępienie. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych często dotyczą tylko jednej składowej – przeważnie pamięci (amnesticzna postać MCI), lub jednej składowej innej niż pamięć (nieamnesticzna wybiórcza postać MCI), mogą także obejmować wiele funkcji poznawczych (uogólniona postać MCI) [102]. Są zwykle dostrzegane przez samego pacjenta lub rodzinę i nie wpływają istotnie na codzienne funkcjonowanie. Otępienie jest głębszą formą zaburzeń funkcji poznawczych, mającą wpływ na codzienne życie. Wyróżnia się 3 stadia; otępienie łagodne (deterioracji ulega aktywność złożona, jak dbałość o finanse czy korespondencję), otępienie umiarkowane i otępienie głębokie (utrata kontroli nad czynnościami z zakresu higieny osobistej i odżywiania). Przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych można podzielić na nieodwracalne i odwracalne. Z przyczyn nieodwracalnych najczęstsze są procesy neurodegeneracyjne. Spośród nich głównie choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD 60-70% przypadków demencji), a także otępienie z ciałami Lewy'ego (dementia with Lewy Bodies, DLB 4%-25% przypadków). Rzadziej występują otępienie czołowe – skroniowe frontotemporal dementia, FTD 2%-15% przypadków) i otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (Parkinson's disease with dementia, PDD 2-3%). Kolejną nieodwracalną przyczynę stanowią zaburzenia o podłożu naczyniopochodnym (vascular dementia, VaD 15-30%), występujące rzadko w czystej postaci (do 5%), a częściej współistniejące z procesami neurodegeneracyjnymi [101]. Z przyczyn odwracalnych wymienić należy niedobory hormonów tarczycy, witamin B1, B6, B12, PP, hyponatremię, przewlekłe infekcje układu nerwowego (HIV, gruźlica, kiła), procesy chorobowe wywołujące ucisk na mózgowie (nowotwory mózgu, oponiaki, ropnie mózgu, przewlekłe krwiaki okołomózgowe i wodogłowie). Należy pamiętać również o skutkach przewlekłego przyjmowania niektórych leków psychomodulujących np: benzodiazepin, neuroleptyków, opiatów.

W populacji badania POLSENIOR (4522 osób ≥ 65 r. \dot{z}) prawidłowe funkcje poznawcze stwierdzono u 31,6% badanych, a zaburzenia funkcji poznawczych rozpoznano u 68,4%

badanych. 36,3% populacji wykazywało łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, a u 32% stwierdzono otępienie (odpowiednio: u 17,7% łagodne, u 10,2% umiarkowane i u 4,1% ciężkie). Zaburzenia funkcji poznawczych (łącznie: łagodne i otępienie) występowało częściej u kobiet niż u mężczyzn (77,1% vs 66,8%), przy czym u mężczyzn częściej rozpoznawano zaburzenia łagodne (37,1% vs 35,5%), natomiast otępienie występowało u nich rzadziej (29%) niż u kobiet (34,7%). Częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych rosła z wiekiem; wśród 90 – latków stwierdzano je 6 - krotnie częściej niż u osób w przedziale wiekowym 65-69 lat [103].

Dokładna ocena funkcji poznawczych łącząca badania neurofizjologiczne, neuroobrazowanie, w tym funkcjonalny rezonans magnetyczny oraz złożone baterie testów psychologicznych jest domeną neurologii i psychiatrii. W ocenie geriatrycznej używane są prostsze testy przesiewowe. Do najczęściej stosowanych należą:

MoCA Test – Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (ang. Montreal Cognitive Assessment) służy do wykrywania łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. Zaletą skali jest duża czułość i swoistość [104].

MMSE – Mini Mental State Examination jest powszechnie stosowaną skalą o akceptowalnej niezawodności i trafności. Rozpoznanie otępienia wg testu MMSE powinno być potwierdzone inną metodą [105].

FAB – Frontal Assessment Battery jest krótką przesiewową metodą do oceny funkcji płatów czołowych. Nie obejmuje zatem pełnego spektrum funkcjonowania poznawczego [106].

ACE-III – Addenbrooke’s Cognitive Examination jest narzędziem przeznaczonym do badania osób starszych bez ogniskowego uszkodzenia OUN po wcześniejszych incydentach neurologicznych. Z dużą dokładnością i czułością pozwala wykryć zaburzenia funkcji poznawczych, ale nie różnicuje między zaburzeniami łagodnymi (MCI), a otępieniem [107].

I.4.3. Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty”

W ostatnich latach zwraca się uwagę na znaczenie współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - dwóch ważnych aspektów zdrowotnych populacji geriatrycznej zazwyczaj rozpatrywanych oddzielnie. Współwystępowanie tych zaburzeń określa się mianem „Cognitive Frailty” (CF). Wg ścisłej definicji Międzynarodowego Stowarzyszenia Odżywiania i Starzenia się (ang. International Academy on Nutrition and

Aging, IANA) i Międzynarodowego Stowarzyszenia Gerontologii i Geriatrii (ang. International Association of Gerontology and Geriatrics, IAGG) oznacza stan, w którym współistnieją zespół kruchości oraz łagodne zaburzenia funkcji poznawczych [108]. Zaleca się aby zespół kruchości oceniać w wymiarze fizycznym, a do oceny funkcji poznawczych stosować skalę CDR (ang. Clinical Dementia Ratings) [109], co w praktyce nie jest restrykcyjnie przestrzegane. W metaanalizie przeprowadzonej przez Zhanga i wsp., w której ocenie poddano 51 badań (populacja 123771 pacjentów), zespół kruchości najczęściej identyfikowano wg kryteriów Fried (n=35), skali Frail (n=5) i Frailty Index (n=3), a w celu oceny funkcji poznawczych najczęściej używano skali MMSE (n=27), skalą CDR posłużono się w 2 pracach. Rozpowszechnienie „Cognitive Frailty” wyniosło 6% [110]. W ujęciu patofizjologicznym uważa się, że mechanizmy wiodące do rozwoju CF są złożone, nie dokońca poznane i w znacznej mierze pokrywają się z przyczynami zespołu kruchości. Wymienia się czynniki metaboliczne (hyperinsulinizm i hyperglikemię), hormonalne (obniżony poziom testosteronu i podwyższony poziom kortyzolu w surowicy), przewlekły stan zapalny z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1b, IL-6), sarcopenię, niedożywienie (w tym niedobory witamin i mikroelementów) [111]. Wg danych z piśmiennictwa populacja pacjentów z rozpoznaniem CF jest narażona na większe ryzyko rozwoju demencji i wyższą śmiertelność zarówno w porównaniu do „zdrowych” osób w podobnym wieku [112], jak i w porównaniu do pacjentów prezentujących tylko zespół kruchości lub tylko zaburzenia funkcji poznawczych [113] [114].

I.1.4.4. Wielochorobowość

Wielochorobowość (polipatologia) jest definiowana jako współwystępowanie u pacjenta 2 lub więcej przewlekłych schorzeń. Odsetek pacjentów z wielochorobowością rośnie wraz z wiekiem, współwystępowanie chorób przewlekłych jest konsekwencją procesu starzenia per se, jak też rozwoju medycyny – postępów w diagnostyce i leczeniu. Wielochorobowość u pacjentów w wieku podeszłych charakteryzuje się częstym współwystępowaniem chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych [101]. W populacji badania POLSENIOR 2 problem wielochorobowości wzrastał z wiekiem i wynosił od 69,3% w grupie 60-64 lat, do 91% w grupie 85-89 lat, a następnie spadał. Mediana liczności chorób przewlekłych wyniosła 3. Do najczęstszych somatycznych schorzeń przewlekłych należały: choroby układu krążenia (72,3%), w tym: nadciśnienie tętnicze (63%), zaburzenia rytmu serca (22,8%), choroba niedokrwienna serca (13,5%), niewydolność serca (13,9%). Niemal równie często stwierdzano

choroby metaboliczno – endokrynologiczne (68,7%), w tym: zaburzenia lipidowe (54,9%) i cukrzycę (21,5%). Następnie choroby narządów zmysłów (32,7%), w tym zaćmę (22,6%), dalej choroby neurologiczno – psychiatryczne (19,1%), choroby układu moczowego (19,0%), choroby układu pokarmowego 16,1%, choroby układu oddechowego 12,7%. Choroby nowotworowe stwierdzono u 8,3% [115]. Konsekwencją wielochorobowości jest wielolekowość, czyli jednoczesne przyjmowanie co najmniej 5 leków (dotyczy ok. 50% pacjentów wieku podeszłym). Ciężka wielolekowość oznacza jednoczesne przyjmowanie 10 i więcej leków. (dotyczy ok. 10% pacjentów w wieku podeszłym). Ze zjawiskiem wielolekowości wiąże się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków. Szacuje się, że przy stosowaniu 5 leków wynosi ono 50% [101]. Działania niepożądane prawidłowo przepisanych leków oraz tzw. polipragmazja, czyli przyjmowanie przez pacjenta nadmiernej, nieuzasadnionej ilości leków prowadzą do tzw. zespołów jatrogennych, polegających na wystąpieniu nowych zaburzeń powstałych w związku z niewłaściwym leczeniem wcześniej zdiagnozowanych chorób [101]. Powstało wiele narzędzi służących ocenie wpływu wielochorobowości na rokowanie, jak wskaźnik wielochorobowości geriatrycznej (ang. Geriatric Index of Comorbidity) służący do szacowania ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego z oddziałach geriatrycznych [116]. Wskaźnik natężenia chorób współistniejących w geriatryi (ang. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), wskaźnik wielochorobowości Anny Elixhauser (Elixhauser comorbidity index), który jest metodą klasyfikowania chorób współistniejących na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonu i służy planowania zasobów szpitalnych i umieralności w szpitalach [117], czy wskaźnik Mary Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI) wprowadzony do praktyki klinicznej w 1987 roku. Wskaźnik CCI został pierwotnie opracowany w celu przewidzenia rocznej śmiertelności w mieszanej populacji pacjentów internistycznych obciążonych chorobami współistniejącymi. Ocenie podlega 19 parametrów, które są wazone i sumowane do wskaźnika w skali 0 – 33 [118]. Wskaźnik Charlson był wielokrotnie modyfikowany, znajdował zastosowanie i potwierdzał skuteczność również wśród innych grup pacjentów (onkologicznych, chirurgicznych itp.) Na bazie Charlson Comorbidity Index stworzono skalę dla pacjentów z chorobą wieńcową - CAD Specific Index (Coronary Artery Disease Specific Index), w którym użyto wszystkich pozasercowych elementów skali Charlson (pominięto zawał mięśnia serca i niewydolność serca), dodano nadciśnienie tętnicze i nikotynizm (nieuwzględnione w CCI), następnie oceniono ich znaczenie w modelu proporcjonalnego ryzyka. Poszczególnym zmiennym nadano wagę przy użyciu logarytmicznych ilorazów ryzyka. Cukrzyca przypisano wagę 2, wagę pozostałych zmiennych obliczono w odniesieniu do cukrzycy i zaokrąglono je

do liczby całkowitej. Komponenty z wagą 0 punktów usunięto z modelu (jako nie wpływające istotnie na rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową). Powstała prostsza skala składająca się 10 parametrów o porównywalnej ze skalą Charlson skutecznością przewidywania ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej [119].

II. HIPOTEZA BADAWCZA I CELE PRACY

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 ≥ 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 (ang. Frailty Syndrome, FS), zaburzenia funkcji poznawczych (ang. Cognitive Impairment, CI) 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 oceniano współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty”. Dodatkowo połączenie oceny geriatrycznej z rutynowo stosowanymi skalami ryzyka może zwiększyć moc predykcyjną w przewidywaniu ryzyka zgonu.

Celem głównym pracy było zbadanie wpływu zespołu kruchości w grupie pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 r.ż.) hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego na powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) i powikłania 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 2.0 z oceną geriatryczną zwiększy moc predykcyjną w przewidywaniu zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Cele szczegółowe:

- 1) Zbadanie wpływu poszczególnych cech zespołu geriatrycznego (zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych i wielochorobowości) u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 r.ż.) hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego na powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) i powikłania późne oraz śmiertelność w obserwacji 6-miesięcznej.
- 2) Zbadanie wpływu współistnienia zaburzeń funkcji poznawczych i zespołu kruchości („Cognitive Frailty”) u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 r.ż.) hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego na powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) i powikłania późne oraz śmiertelność w obserwacji 6-miesięcznej.
- 3) Ocena korzyści z dodania badanych elementów oceny geriatrycznej (zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych, wielochorobowości) do powszechnie stosowanej skali GRACE 2.0 w przewidywaniu ryzyka zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

III. METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH

III.1. Materiał badawczy

Badaniem objęto 196 pacjentów Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu, hospitalizowanych w latach 2013 – 2019 z rozpoznaniem głównym ostrego zespołu wieńcowego (STEMI n=98, NSTEMI-ACS n=98) Grupę badaną stanowiło 119 mężczyzn i 77 kobiet, w wieku od 65 do 97 lat, średnia wieku wyniosła 74,4 lat.

Kryteriami włączenia były wiek ≥ 65 lat, ostry zespół wieńcowy rozpoznany na podstawie kryteriów ESC, wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. Kryterium wyłączenia był stan psychiczny uniemożliwiający wypełnienie ankiet.

Uczestnicy badania zostali poinformowani o założeniach i przebiegu badania, wyrazili świadomą pisemną zgodę na wypełnienie kwestionariusza TFI i kwestionariusza MMSE.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

III.2. Metody badawcze

Wybrane dane demograficzne, anamnestyczne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych oraz informacje o wystąpieniu powikłań wczesnych, za które uznano następujące powikłania wewnątrzszpitalne:

- a) krwawienie duże wg skali TIMI,
- b) komorowe zaburzenia rytmu - sVT i nsVT,
- c) zaburzenia rytmu i przewodzenia wymagające stymulacji,
- d) nagłe zatrzymanie krążenia,
- e) wczesną zakrzepicę w stencie,
- f) ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III-IV,
- g) udar mózgu,
- h) wydłużoną hospitalizację > 8 dni,
- i) zgon wewnątrzszpitalny

zaczerpnięto z dokumentacji medycznej.

Po 6 miesiącach uzyskano informację telefoniczną o wystąpieniu powikłań późnych sercowo - naczyniowych, czyli tzw. złożonego punktu końcowego MACCE, który zdefiniowano jako:

- a) wystąpienie ponownego ostrego zespołu wieńcowego,
- b) ponownej rewaskularyzacji,
- c) udaru mózgu,
- d) zgonu.

W trakcie hospitalizacji oceniono ryzyko śmiertelności 6 miesięcznej wg skali GRACE 2.0 [120].

W trakcie hospitalizacji (począwszy od 3. doby) przeprowadzono ocenę zespołu kruchości. Zastosowano polską adaptację kwestionariusza Tilburg (ang. Tilburg Frailty Indicator, TFI) [121] [122] [załącznik nr 1].

W tym samym czasie wykonano ocenę zaburzeń funkcji poznawczych za pomocą polskiej adaptacji Kwestionariusza Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego MMSE [123] [załącznik nr 2].

Do oceny wielochorobowości posłużono się skalą CAD specific Index [119] [załącznik nr 3].

Pacjentów, u których współwystępowały zespół kruchości ($TFI > 4$) i zaburzenia funkcji poznawczych ($MMSE < 27$) zaliczono do grupy „Cognitive Frailty”.

Ad.1 Kwestionariusz Tilburg Frailty Indicator (TFI) ^[121]_[122]

Skala TFI jest narzędziem służącym do oceny zespołu kruchości. Kwestionariusz TFI został stworzony przez Gobbensa i wsp. [121] Do polskich warunków został zaadoptowany przez Uchmanowicz i wsp. [122] Kwestionariusz składa się z części A i B.

W części A oceniane są determinanty zdrowotne zespołu kruchości (charakterystyka społeczno - demograficzna pacjenta). ^[121]_[122] W część B składa się z 15 pytań dotyczących występowania badanych komponentów kruchości, zostały one podzielone na trzy domeny: ^[121]_[122]

- 1) Domenę fizyczną, złożoną z ośmiu pytań dotyczących zdrowia fizycznego, niezamierzonej utraty masy ciała, trudności w chodzeniu, zaburzeń równowagi, zaburzeń słuchu, zaburzeń widzenia, siły w rękach i fizycznego zmęczenia. (0-8 punktów).
- 2) Domenę psychologiczną, na którą składają się pytania dotyczące lęku i depresji, pamięci oraz radzenia sobie z problemami. (0-4 punktów).
- 3) Domenę społeczną odnoszącą się do stosunków społecznych, wsparcia ^[121]_[122] społecznego oraz samotnego mieszkania. (0-3 punkty).

W części B na jedenaście pytań można odpowiedzieć „tak” lub „nie” („tak” – 1 pkt, „nie” – 0 pkt.), a na cztery pytania dopuszcza się trzy odpowiedzi „tak”, „czasami” lub „nie” („tak” – 1 pkt, „czasami” – 1 pkt, lub „nie” – 0 pkt.) ^[121]_[122] Badania osoba może uzyskać od 0 do 15 punktów. Zespół kruchości rozpoznaje po uzyskaniu 5 i więcej punktów.

Ad. 2 Kwestionariusz Mini-Mental State Examination (MMSE)

Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego (kwestionariusz MMSE; ang. Mini Mental State Examination) jest prostym narzędziem umożliwiającym ocenę funkcji poznawczych [126]. Adaptację polską przeprowadziła J. Stańczak w 2010 roku [124].

Wypełniając kwestionariusz należy udzielić odpowiedzi na pytania dotyczące następujących obszarów: orientacji w czasie i w miejscu, zapamiętywania, skupiania i utrzymywania uwagi, liczenia, przypominania (odtworzenia wcześniej zapamiętanych wyrazów), funkcji językowych (nazywania przedmiotów, powtarzania ze słuchu, wykonywanie poleceń słownych, pisanie) oraz praktyki konstrukcyjnej (przerysowywanie obrazka z nałożonymi na siebie dwiema figurami geometrycznymi). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania wynosi 30 punktów. Wynik 30-27 pkt uznaje się za prawidłowy, wynik 26-24 pkt świadczy o łagodnym upośledzeniu funkcji poznawczych, wynik 23-19 pkt świadczy o otępieniu w stopniu lekkim, wynik 18-11 pkt o otępieniu w stopniu średnim, wynik poniżej 11 pkt. wskazuje na otępienie głębokie.

Ad 3. Skala CAD Specific Index (Coronary Artery Disease Specific Index)

Skala ta dedykowana dla pacjentów z chorobą wieńcową została stworzona na bazie Charlson Comorbidity Index (CCI). Użyto w niej wszystkich pozasercowych elementów skali CCI (pominięto zawał mięśnia serca i niewydolność serca), dodano nadciśnienie tętnicze i nikotynizm (jako uznane czynniki ryzyka choroby wieńcowej, których nie zawiera skala Charlson). Znaczenie poszczególnych składowych skali oceniono w modelu proporcjonalnego ryzyka. Poszczególnym zmiennym nadano wagę przy użyciu logarytmicznych ilorazów ryzyka. Cukrzyca przypisano wagę 2, wagę pozostałych zmiennych obliczono w odniesieniu do cukrzycy, a wynik zaokrąglono do liczby całkowitej. Komponenty z wagą 0 punktów usunięto z modelu, jako nie wpływające istotnie na rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową. Powstała prostsza skala składająca się z 10 parametrów o porównywalnej ze skalą Charlson skutecznością przewidywania ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej [119]. Skala składa się z oceny 10 parametrów: palenia tytoniu (1 pkt), nadciśnienia tętniczego (1 pkt), udaru mózgu / TIA w wywiadzie (1 pkt), cukrzycy (2 pkt), cukrzycy z powikłaniami narządowymi (3 pkt), POCHP (2 pkt), miażdżycy tętnic obwodowych (PAD) (2 pkt),

niewydolności nerek umiarkowanej lub ciężkiej (7 pkt), białaczki/chłoniaka/guza (2 pkt), nowotworu z przerzutami (5 pkt).

Uzyskanie 0-1 pkt wskazuje na niskie ryzyko zgonu, uzyskanie 2-3 pkt oznacza umiarkowane ryzyko, uzyskanie 4 i więcej punktów świadczy o dużym ryzyku.

III.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wyników badań klinicznych przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 12 (TIBCO Software Inc.) i arkusza kalkulacyjnego EXCEL (Microsoft).

1. Dla wszystkich cech ilościowych (np. *wiek*, *LVEF* itp.) sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym. Ocenę zgodności przeprowadzono, w zależności od liczności próby, testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa lub testem Shapiro - Wilka. Jako krytyczny poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Levene'a.

2. Zmienne ilościowe przedstawiono w tabelach w postaci wartości średnich (M), odchyłeń standardowych (SD), median (Me), kwartyli dolnych ($Q1$) i górnych ($Q3$) oraz wartości ekstremalnych: najmniejszych (Min) i największych (Max).

3. Zmienne jakościowe, nominalne i porządkowe przedstawiono w tabelach wielozmiennych (kontyngencji) w postaci liczebności (n) i wskaźników struktury (%). Do oceny istotności i siły związku między dwiema zmiennymi wykorzystano test niezależności chi-kwadrat Pearsona. W przypadkach, gdy liczebność oczekiwana przynajmniej w jednej komórce czteropolowej tablicy kontyngencji była mniejsza od 5, stosowano dokładny test Fishera. W przypadku potwierdzenia istnienia zależności, wyznaczono również ilorazy szans (*odds ratio*, OR) wraz z podaniem 95% przedziałów ufności.

4. Istotność różnic wartości średnich w dwóch grupach dla zmiennych ilościowych spełniających założenia normalności rozkładu badanej zmiennej weryfikowano za pomocą testu t-Studenta. W przypadku braku spełnienia założenia normalności rozkładu korzystano z

testu *U* Manna-Whitneya.

5. Do oceny siły i kierunku zależności liniowej między dwiema zmiennymi ciągłymi wykorzystano analizę regresji – wyznaczono wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona r i w przypadku jego istotności ($p < 0,05$; $r \neq 0$), tzn. gdy współczynnik regresji był istotnie różny od zera, oszacowano współczynniki równania regresji b . Do oszacowania współczynników regresji wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów.

6. Wartości odcinające dla zmiennych ciągłych (np. TFI), warunkujących wystąpienie powikłań (np. wewnątrzszpitalnych, w obserwacji 6 - miesięcznej, zgonu itp.) wyznaczono na podstawie analizy krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

7. W celu oceny zmiennej niezależnej (np. płci) na wartość rozpatrywanej zmiennej zależnej (np. wystąpienie powikłania wewnątrzszpitalnego) wykonywano jednoczynnikową analizę wariancji. Zmienne, które wykazywały istotny statystycznie wpływ poddawano następnie wieloczynnikowej analizie wariancji. Wyniki przedstawiono jako ilorazy szans (*odds ratio*, OR) wraz z podaniem 95% przedziałów ufności.

8. Dla oceny wpływu badanych zmiennych niezależnych (np. punktacji w skali TFI) na przeżycie chorych (śmiertelność 6-miesięczna) wykonano analizę Kaplana – Meiera. Wyniki przedstawiono jako krzywe przeżywalności.

9. Wszystkie wyniki zastosowanych testów statystycznych uznawano za istotne, gdy prawdopodobieństwo testowe wynosiło $p < 0,05$.

10. W celu umożliwienia porównania parametrów (skal) o różnych zakresach zmienności i różnych kierunkach przeprowadzono normalizację, czyli wstępną obróbkę danych w taki sposób, aby najgorszej zaobserwowanej ocenie odpowiadała wartość 0, a najlepszej – ocena 100. Wartości odcinające dla tych znormalizowanych parametrów w porównaniu z oryginalnymi uległy zmianie, ale nie zmieniły się pole powierzchni pod krzywą ROC (AUC), czułość, swoistość oraz dokładność dla proponowanego punktu odcięcia.

IV. WYNIKI

IV.1. Charakterystyka kliniczna i występowanie wybranych cech zespołu geriatrycznego w grupie badanej

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna całej grupy badanej, n = 196.

Cecha (zmienna)	Statystyki
Wiek (rok życia):	
<i>M ± SD</i>	74,4 ± 8,0
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	74 [67; 81]
<i>Min – Max</i>	65 – 97
Płeć:	
Mężczyźni, <i>n</i> (%)	119 [60,7%]
Kobiety, <i>n</i> (%)	77 [39,3%]
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej:	
Nikotynizm, <i>n</i> (%)	41 (20,9%)
Nadciśnienie tętnicze, <i>n</i> (%)	142 (72,4%)
Cukrzyca, <i>n</i> (%)	59 (30,1%)
POChP, <i>n</i> (%)	18 (9,2%)
Przewlekła choroba nerek (GFR<60ml/min)	42 (21,4%)
Przebyte incydenty sercowo – naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji	
Przebyty zawał serca	37 (18,9%)
Przebyty zabieg PCI	25 (12,8%)
Przebyty zabieg CABG	5 (2,6%)
Przebyty udar mózgu	19 (9,7%)
Typ ostrego zespołu wieńcowego:	
STEMI, <i>n</i> (%)	98 (50,0%)
NSTEMI+UA, <i>n</i> (%)	98 (50,0%)
Ostra niewydolność serca:	
Killip – Kimball III lub IV, <i>n</i> (%)	12 (6%)
Postępowanie:	
Strategia inwazyjna, <i>n</i> (%)	178 (90,8%)
PCI, <i>n</i> (%)	160 (81,6%)
CABG, <i>n</i> (%)	18 (9,2%)
Strategia zachowawcza, <i>n</i> (%)	18 (9,2%)
Leczenie farmakologiczne:	
Beta-adrenolityk	176 (49,0%)
ACEI / Sartan	162 (45,1%)
OAC / NOAC	21 (5,9%)
Statyna	187 (95,4%)
ASA	189 (96,4%)
P2Y12	192 (97,9%)
Hb (g/dL)	
<i>M ± SD</i>	13,3 ± 1,8
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	13,5 [12,1; 14,5]
<i>Min – Max</i>	8,8 – 17,1
LVEF (%)	
<i>M ± SD</i>	45 ± 10
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	45 [40; 50]
<i>Min – Max</i>	25– 75
Czas hospitalizacji (dni):	
<i>M ± SD</i>	9,4 ± 4,6
<i>Me (Q1; Q3)</i>	8 (6; 11)
<i>Min – Max</i>	3 - 30

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną całej grupy badanej.

Zwraca uwagę przewaga mężczyzn 60,7% vs 39,3% kobiet, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego (72,4%). Grupa nie różniła się w zależności od typu ostrego zespołu wieńcowego (STEMI vs NSTEMI). U 90,8% pacjentów podjęto strategię inwazyjną.

Tabela 2. Wybrane cechy zespołu geriatrycznego w całej grupie badanej, n = 196.

Zespół kruchości (skala TFI)	
Punktacja ogólna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	6,7 ± 2,9
<i>Me (Q1; Q3)</i>	7 (4; 9)
<i>Min – Max</i>	0 – 15
Zespół kruchości nieobecny (TFI ≤ 4 pkt.), n (%)	59 (30,1%)
Zespół kruchości obecny (TFI > 4 pkt.), n (%)	137 (69,9%)
Zaburzenia funkcji poznawczych (skala MMSE)	
Punktacja ogólna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	24,3 ± 4,2
<i>Me (Q1; Q3)</i>	25 (22; 28)
<i>Min – Max</i>	10-30
Zaburzenia funkcji poznawczych nieobecne (27 – 30 pkt.), n (%)	70 (35,7%)
Zaburzenia funkcji poznawczych obecne (≤ 26 pkt.), n (%)	126 (64,3%)
Indeks wielochorobowości (CAD specific index)	
Punktacja ogólna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	2,1 ± 1,9
<i>Me (Q1; Q3)</i>	2 (1-3)
<i>Min – Max</i>	0-12
Ryzyko śmiertelności odległej:	
niskie (0 – 1 pkt.) n (%)	95 (48,5%)
umiarkowane (2-3 pkt.), n (%)	73 (37,2%)
wysokie (> 3 pkt.), n %	28 (14,3%)

W tabeli 2 przedstawiono wybrane cechy zespołu geriatrycznego w całej grupie badanej.

Zespół kruchości stwierdzono 69,9%, a średnia punktacja w skali TFI wyniosła 6,7 ± 2,9.

Zaburzenia funkcji poznawczych rozpoznano u 64,3% chorych a średnia punktacja w skali MMSE wyniosła 24,3 ± 4,2. Punktacja ogólna Indeksu wielochorobowości wyniosła 2,1 ± 1,9.

Tabela 3. Charakterystyka zespołu kruchości (FS) w całej grupie badanej, n = 196.

Ocena kruchości w skali TFI (pkt.)	Statystyki
Wynik łączny (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	6,7 ± 2,9
<i>Me (Q1; Q3)</i>	7 (4; 9)
<i>Min – Max</i>	0 - 15
Wynik - domena fizyczna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	4,4 ± 2,1
<i>Me (Q1; Q3)</i>	4 (3; 6)
<i>Min – Max</i>	0 - 8
Wynik - domena psychologiczna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	1,6 ± 1,0
<i>Me (Q1; Q3)</i>	2 (1; 2)
<i>Min – Max</i>	0 - 4
Wynik - domena społeczna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	0,8 ± 0,8
<i>Me (Q1; Q3)</i>	1 (0; 1)
<i>Min – Max</i>	0 - 3
Podział na grupy:	
Zespół kruchości nieobecny (TFI ≤ 4 pkt.), n (%)	59 (30,1%)
Zespół kruchości łagodny (TFI 5-8 pkt.), n (%)	83 (42,3%)
Zespół kruchości umiarkowany lub ciężki (TFI ≥ 9 pkt.), n (%)	54 (27,6%)

W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę zespołu kruchości w całej grupie badanej.

Uzyskana średnia punktacja wynosiła 6,7 ± 2,9 punktu. U 30,1% pacjentów nie stwierdzono zespołu kruchości (TFI ≤ 4 pkt.), U 42,3% rozpoznano zespół kruchości łagodny (TFI 5-8 pkt.), a u 27,6% zespół kruchości umiarkowany lub ciężki (TFI ≥ 9 pkt.)

Tabela 4. Charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w całej grupie badanej, n = 196.

Ocena stanu psychicznego w skali MMSE (pkt.)	Statystyki
Punktacja ogólna (pkt.)	
<i>M ± SD</i>	24,3 ± 4,2
<i>Me (Q1; Q3)</i>	25 (22; 28)
<i>Min – Max</i>	10 - 30
Podział na 5 podgrup:	
Wynik prawidłowy (27 – 30 pkt.), n (%)	70 (35,7%)
Zaburzenia poznawcze bez otępienia (24 – 26 pkt.), n (%)	51 (26,0%)
Otępienie lekkiego stopnia (19 – 23 pkt.), n (%)	57 (29,1%)
Otępienie średniego stopnia (11 – 18 pkt.), n (%)	17 (8,7%)
Otępienie głębokie (≤ 10 pkt.), n (%)	1 (0,5%)
Podział na 2 podgrupy:	
Zaburzenia poznawcze obecne (≤ 26 pkt.), n (%)	126 (64,3%)
Zaburzenia poznawcze nieobecne (27 – 30 pkt.), n (%)	70 (35,7%)
Podział na 2 podgrupy:	
Pacjenci bez otępienia (24 – 30 pkt.), n (%)	121 (61,7%)
Pacjenci z otępieniem (≤ 23 pkt.), n (%)	75 (38,3%)

W tabeli 4 przedstawiono charakterystykę zaburzeń funkcji poznawczych w całej grupie badanej. Wynik prawidłowy osiągnęło 35,7% pacjentów. U 26% chorych stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze, a u 38,3% rozpoznano otępienie.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się obecnością zespołu kruchości (FS) i wyniki testów statystycznych.

Cecha (zmienna)	Zespół kruchości (FS)		Wynik testu p
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI > 4) N = 137	
Wiek			
<i>M ± SD</i>	69,5 ± 5,44	76,9 ± 7,9	<0,001
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	68	77	
<i>Min – Max</i>	65-86	65-97	
Wiek ≤ 75 lat, n (%)	50 (84,7)	60 (43,8)	<0,001
Wiek > 75 lat, n (%)	9 (15,3)	77 (56,2)	
Płeć:			
Kobiety, n (%)	19 (32,2)	58 (42,3)	0,241
Mężczyźni, n (%)	40 (67,8)	79 (57,7)	
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej:			
Nikotyzm, n (%)	17 (29,0)	24 (18,0)	0,111
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	36 (61,0)	106 (77,4)	0,030
Cukrzyca, n (%)	18 (30,5)	41 (29,9)	0,930
Niewydolność nerek, n (%)	15 (24,5)	27 (19,7)	0,481
POCHP, n (%)	3 (5)	15 (11)	0,301
Przebyte incydenty sercowo – naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji			
Przebyty zawał serca, n (%)	11 (18,6)	26 (19,0)	0,885
Przebyty zabieg PCI, n (%)	9 (15,3)	16 (11,7)	0,650
Przebyty zabieg CABG, n (%)	1 (1,7)	4 (2,9)	1,000
Przebyty udar mózgu, n (%)	4 (6,8)	15 (10,9)	0,520
Rodzaj OZW:			
STEMI, n (%)	30 (52,5)	68 (49,6)	0,828
UA lub NSTEMI, n (%)	29 (47,5)	69 (50,4)	
Ostra niewydolność serca:			
Killip – Kimball III lub IV, n (%)	3 (5,1)	11 (8,0)	0,670
Postępowanie:			
Strategia inwazyjna, n (%)	57 (96,6)	121 (88,4)	0,950
PCI, n (%)	51 (86,4)	109 (79,6)	0,350
CABG, n (%)	6 (10,2)	12 (8,8)	0,300
Strategia zachowawcza, n (%)	2 (3,4)	16 (11,6)	0,960
Skuteczność zabiegu PCI:			
Efekt optymalny (TIMI 3)	43 (84,3)	93 (85,3)	0,943
Efekt nieoptymalny (TIMI <3)	8 (15,7)	16 (14,7)	

Cecha (zmienna)	Zespół kruchości (FS)		Wynik testu p
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI > 4) N = 137	
Czas opóźnienia przedszpitalnego dla pacjentów ze STEMI (godz.)	n=31	n=68	
<i>M ± SD</i>	6,7 ± 9,2	5,7 ± 6,9	
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	3 [0; 6]	4 [2; 6]	0,375
<i>Min – Max</i>	0 – 25	0 – 25	
< 6h, n (%)	22 (70,9)	49 (72,1)	0,900
6 – 24h, n (%)	7 (22,6)	16 (23,5)	0,880
> 24h, n (%)	2 (6,5)	3 (4,4)	0,950
Leczenie farmakologiczne:			
Beta-adrenolityk	54 (91,5)	122 (89,1)	0,070
ACEI / Sartan	51 (86,4)	110 (80,3)	0,680
OAC / NOAC	4 (6,8)	17 (12,4)	0,840
IIB/IIIA	9 (15,3)	16 (11,7)	0,650
Leki p/płytkowe ASA+P2Y12	58 (98,3)	135 (98,5)	0,610
Statyna	55 (93,2)	132 (96,4)	0,560
Hb (g/dL)			
<i>M ± SD</i>	13,5 ± 1,5	13,0 ± 1,8	0,31
LVEF (%)			
<i>M ± SD</i>	46,5 ± 10,3	44,6 ± 9,9	0,402
Czas hospitalizacji (dni):			
<i>M ± SD</i>	7,3 ± 3,1	10,3 ± 4,9	
<i>Me (Q1 – Q3)</i>	7 [5; 8]	4 [7;12]	<0,001
<i>Min – Max</i>	3 – 20	3- 30	

W tabeli 5 przedstawiono charakterystykę grup pacjentów różniących się występowaniem zespołu kruchości. Pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości byli istotnie starsi ($76,9 \pm 7,9$ vs $69,5 \pm 5,44$; $p < 0,001$), istotnie częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze $77,4\%$ vs $61,0\%$; $p < 0,03$). Strategię inwazyjną stosowano rzadziej, ale różnica nie była istotna statystycznie ($79,6\%$ vs $86,4\%$; $p = 0,350$). Czas hospitalizacji w grupie z zespołem kruchości był istotnie dłuższy ($10,3 \pm 4,9$ vs $7,3 \pm 3,1$; $p < 0,001$).

Tabela nr 6. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych (CI) i wyniki testów statystycznych.

Cecha (zmienna)	Zaburzenia funkcji poznawczych		Wynik testu p
	Nieobecne (MMSE \geq 27) N = 70	Obecne (MMSE <27) N = 126	
Wiek (rok życia):			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	68,5 \pm 7,4	76,9 \pm 8,6	<0,001
<i>Me</i> (Q1 – Q3)	67	77	
<i>Min</i> – <i>Max</i>	53-87	52-97	
Wiek \leq 75 lat, n (%)	55 (78,5)	49 (38,9)	<0,001
Wiek > 75 lat, n (%)	15 (21,5)	77 (61,1)	
Płeć:			
Kobiety, n (%)	43 (61,4)	76 (60,3)	1,0
Mężczyźni, n (%)	27 (38,6)	50 (39,7)	
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej:			
Nikotynizm, n (%)	22 (31,4)	19 (15,1)	0,012
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	43 (61,4)	99 (78,6)	0,016
Cukrzyca, n (%)	18 (25,7)	41 (32,5)	0,403
Niewydolność nerek, n (%)	13 (18,6)	29 (23,0)	0,586
POCHP, n (%)	5 (7,1)	13 (10,3)	0,632
Przebyte incydenty sercowo – naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji			
Przebyty zawał serca, n (%)	17 (24,3)	20 (15,9)	0,211
Przebyty zabieg PCI, n (%)	14 (20)	11 (8,7)	0,083
Przebyty zabieg CABG, n (%)	1 (1,4)	4 (3,2)	0,001
Przebyty udar mózgu, n (%)	6 (30)	13 (10,3)	0,886
Rodzaj OZW:			
STEMI, n (%)	37 (52,9)	62 (49,2)	0,733
UA lub NSTEMI, n (%)	33 (47,1)	64 (50,8)	
Ostra niewydolność serca:			
Killip – Kimball III lub IV, n (%)	3 (4,3)	9 (7,1)	0,001
Postępowanie:			
Strategia inwazyjna, n (%)	66 (94,3)	112 (88,9)	0,320
PCI, n (%)	56 (80)	104 (82,5)	0,801
CABG, n (%)	10 (14,3)	8 (6,3)	0,113
Strategia zachowawcza, n (%)	4 (5,7)	14 (11,1)	0,321
Choroba wieńcowa:			
1-naczyniowa	28 (40)	48 (38,1)	0,913
Wielonaczyniowa	40 (57,2)	72 (57,1)	0,880
Bez zmian	2 (2,8)	6 (4,8)	0,788
Skuteczność zabiegu PCI:			
Efekt optymalny (TIMI 3)	46 (82,1)	90 (86,5)	0,613
Efekt nieoptymalny (TIMI < 3)	10 (17,9)	14 (13,5)	
Czas opóźnienia przedszpitalnego dla pacjentów ze STEMI (godz.)	n=37	n=61	
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	4,1 \pm 6,8	3,1 \pm 6,91	
<i>Me</i> (Q1 – Q3)	2 [0; 5]	0 [0;4]	0,336
<i>Min</i> – <i>Max</i>	0 – 25	0 – 25	
< 6h, n (%)	29 (78,4)	9 (13,1)	0,001
6 – 24h, n (%)	5 (13,5)	49 (80,3)	0,001
>24h, n (%)	3 (8,1)	3 (4,9)	0,840

Cecha (zmienna)	Zaburzenia funkcji poznawczych		Wynik testu p
	Nieobecne (MMSE \geq 27) <i>N</i> = 70	Obecne (MMSE <27) <i>N</i> = 126	
Leczenie farmakologiczne:			
Beta-adrenolityk	61 (87,1)	114 (90,4)	0,630
ACEI / Sartan	56 (80)	104 (82,5)	0,805
OAC / NOAC	8 (11,4)	13 (10,3)	1,000
IIB/IIIA	12 (17,1)	13 (10,3)	0,251
Leki p/płytkowe ASA+P2Y12	56 (98,3)	132 (97,1)	0,610
Statyna	57 (93,2)	130 (95,6)	0,560
<hr/>			
Hb (g/dL)			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	13,5 \pm 1,7	12,9 \pm 1,7	0,038
<hr/>			
LVEF (%)			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	47,2 \pm 9,7	44,2 \pm 9,2	0,044
<hr/>			
Czas hospitalizacji (dni):			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	9,1 \pm 4,0	9,4 \pm 4,9	
<i>Me</i> (<i>Q1</i> – <i>Q3</i>)	7,5 [7;11]	8 [6;11]	0,871
<i>Min</i> – <i>Max</i>	3 – 22	0- 30	

W tabeli 6 przedstawiono charakterystykę grup pacjentów różniących się występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych. Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami funkcji poznawczych byli istotnie starsi ($76,9 \pm 8,6$ vs $68,5 \pm 7,4$; $p < 0,001$), istotnie częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze ($78,6\%$ vs $61,4\%$; $p = 0,01$) oraz istotnie rzadziej nikotynizm ($15,1\%$ vs $31,4\%$; $p = 0,012$).

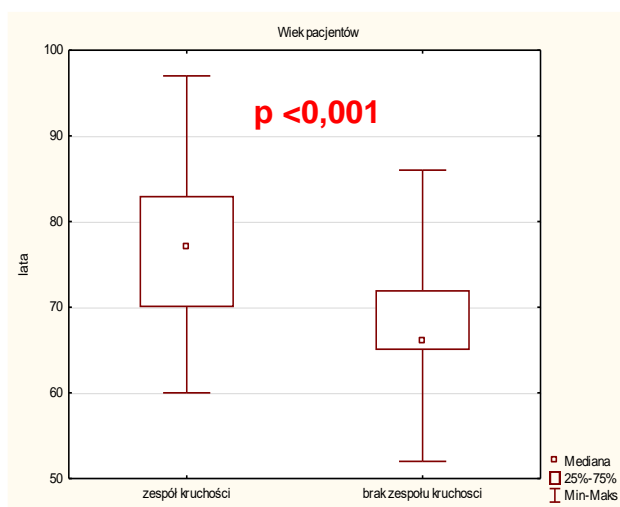
Strategię inwazyjną stosowano w tej grupie rzadziej, ale różnica nie była istotna statystycznie ($88,9\%$ vs $94,3\%$; $p = 0,320$). Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w opóźnieniu przedszpitalnym w podgrupie pacjentów ze STEMI. Opóźnienie do 6 godzin wystąpiło u $13,1\%$ pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i u $78,4\%$ pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych ($p < 0,001$), opóźnienie od 6 do 12 godzin stwierdzono u $80,3\%$ pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i u $13,5\%$ pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych ($p < 0,001$).

Tabela 7. Ocena wpływu przebytego udaru mózgu na zaburzenia funkcji poznawczych (CI)

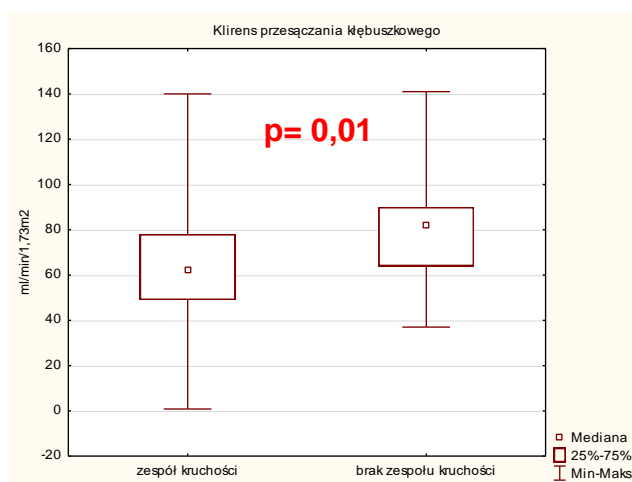
Cecha (zmienna)	Udar mózgu przebyty		Wynik testu p*
	tak <i>N</i> = 19	nie <i>N</i> = 177	
Zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE):			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	23,05 \pm 4,37	24,4 \pm 4,19	0,19
<i>Me</i> (<i>Q1</i> – <i>Q3</i>)	24,00	25,00	
<i>Min</i> – <i>Max</i>	15 – 28	10 – 30	

*Test U'Manna-Whitney'a.

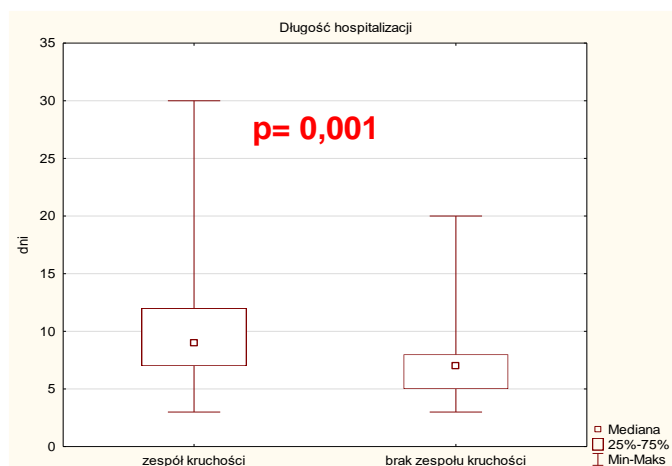
W tabeli 7 porównano zaburzenia funkcji poznawczych w grupach pacjentów różniących się przebyciem udaru mózgu w przeszłości. Pacjenci po przebytych udarach mózgu uzyskiwali niższą punktację MMSE (23,05 pkt. vs 24,4 pkt.), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,19$)



Rycina 1. Wiek pacjentów w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).



Rycina 2. Klirens przesączania kłębuszkowego w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

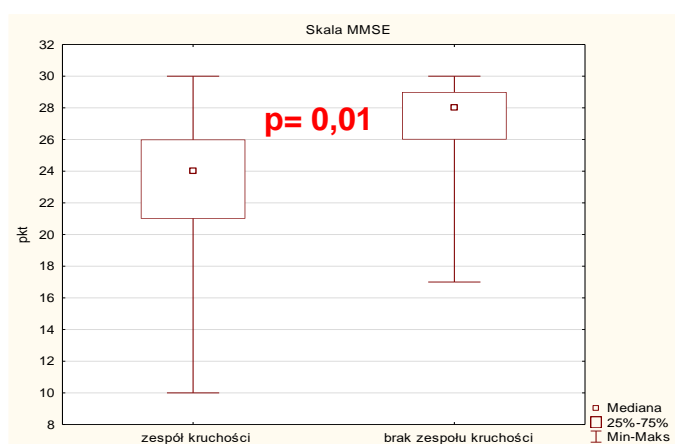


Rycina 3. Czas trwania hospitalizacji w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Tabela 8. Charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w zależności od obecności zespołu kruchości (FS).

Cecha (zmienna)	Zespół kruchości (FS)		Wynik testu p
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI > 4) N = 137	
Zaburzenia funkcji poznawczych (skala MMSE):			
<i>M ± SD</i>	27,1 ± 2,9	23,1 ± 4,2	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	28 [26; 29]	24 [21; 26]	<0,001
<i>Min – Max</i>	17 – 30	10 – 30	
Zab. funkcji poznawczych obecne (26 – 0 pkt.), n (%)	19 (32,3)	107 (78,1)	<0,001
Zab. funkcji poznawczych nieobecne (30-27 pkt.), n (%)	40 (67,8)	30 (21,9)	
Otępienie obecne (23 – 0 pkt.), n (%)	7 (11,9)	68 (49,6)	<0,001
Otępienie nieobecne (30 – 24 pkt.), n (%)	52 (88,1)	69 (50,4)	
Podział na 5 podgrup:			
Wynik prawidłowy (30 - 27 pkt.), n (%)	40 (67,8)	30 (21,9)	
Zaburzenia funkcji poznawczych bez otępienia (26 – 24 pkt.), n (%)	12 (20,3)	39 (28,5)	
Otępienie lekkiego stopnia (23 – 19 pkt.), n (%)	6 (10,2)	51 (37,2)	<0,001
Otępienie średniego stopnia (18 – 11 pkt.), n (%)	1 (1,7)	16 (11,7)	
Otępienie głębokie (10 i mniej pkt.), n (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	

W tabeli 8 przedstawiono charakterystykę zaburzeń funkcji poznawczych w zależności od zespołu kruchości. Pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości w porównaniu do pacjentów bez zespołu kruchości uzyskiwali niższą średnią punktację w skali MMSE (24 vs 28 pkt.). Częściej stwierdzano zaburzenia funkcji poznawczych, częściej rozpoznawano otępienie. Wymienione różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$).



Rycina 4. Obecność zaburzeń funkcji poznawczych (wynik w skali MMSE) w zależności od występowania zespołu kruchości (FS).

Tabela 9. Ocena wielochorobowości (wg CAD specific index) w zależności od obecności zespołu kruchości (FS).

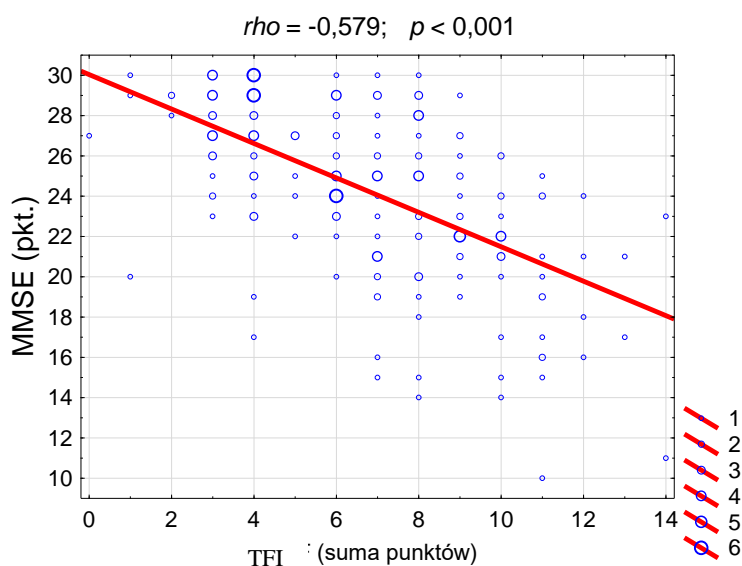
Cecha (zmienna)	Zespół kruchości (FS)		Wynik testu
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI >4) N = 137	
Wielochorobowość (CAD specific index):			
<i>M ± SD</i>	1,8 ± 1,3	2,2 ± 2,1	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,492
<i>Min – Max</i>	0 – 5	0 – 12	
Ryzyko śmiertelności odległej			
Niskie (0 – 1 pkt.), n (%)	27 (45,8)	68 (49,6)	
Umiarkowane (2 – 3 pkt.), n (%)	28 (47,5)	45 (32,9)	0,054
Duże (4 – 12 pkt.), n (%)	4 (6,8)	24 (17,5)	

W tabeli 9 oceniano rozpowszechnienie i nasilenie wielochorobowości w grupach różniących się obecnością zespołu kruchości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 10. Ocena wielochorobowości (wg CAD specific index) w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

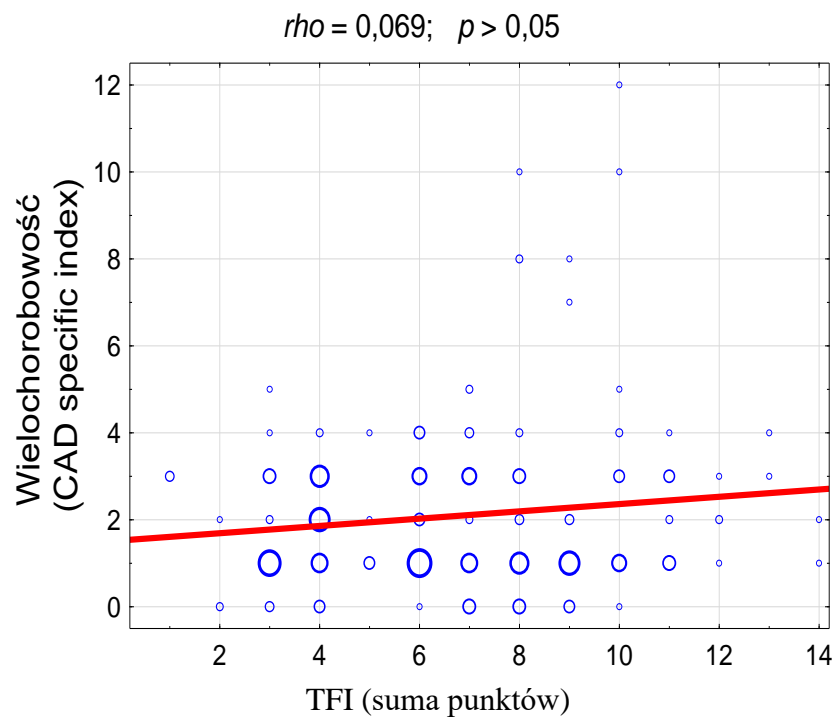
Cecha (zmienna)	Zaburzenia funkcji poznawczych		Wynik testu p
	Nieobecne (MMSE \geq 27) N = 70	Obecne (MMSE < 27) N = 126	
Wielochorobowość (CAD specific index):			
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	1,78 \pm 1,44	2,25 \pm 2,05	
<i>Me</i> (Q1; Q3)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,19
<i>Min</i> – <i>Max</i>	0 – 7,0	0 – 12,0	
Ryzyko śmiertelności odległej			
Niskie (0 – 1 pkt.), n (%)	36 (51,5)	59 (46,9)	
Umiarkowane (2 – 3 pkt.), n (%)	26 (37,1)	47 (37,3)	0,081
Duże (4 – 12 pkt.), n (%)	8 (11,4)	20 (15,8)	

W tabeli 10 oceniano rozpowszechnienie i nasilenie wielochorobowości w grupach różniących się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.



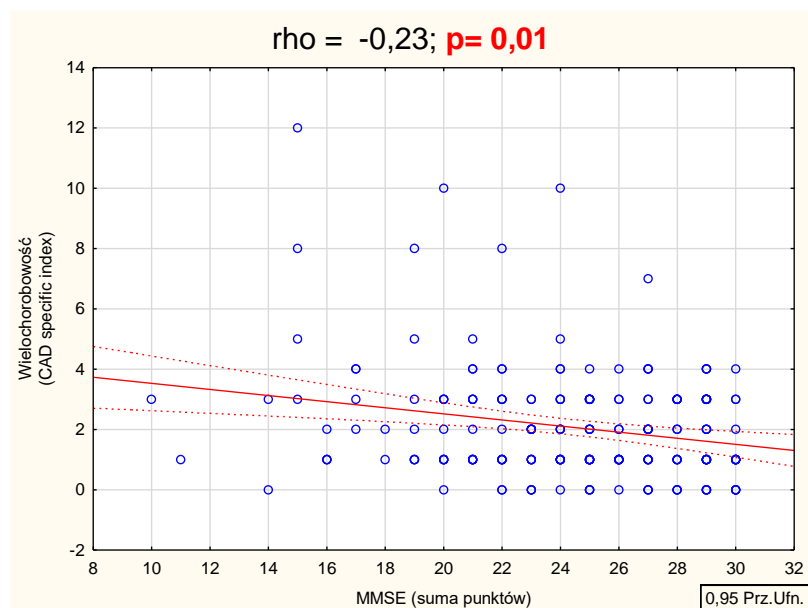
Rycina 5. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i upośledzenia funkcji poznawczych (w skali MMSE) w badanej grupie, n = 196 oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (*rho*).

Zaobserwowano silną korelację między nasileniem zespołu kruchości a upośledzeniem funkcji poznawczych pacjentów. Nasileniu zespołu kruchości (wzrostowi liczby punktów w skali TFI) towarzyszy postępujące upośledzenie funkcji poznawczych (maleje liczba punktów w skali MMSE). Przyrost zespołu kruchości o 1 pkt. w skali TFI związany jest ze zmniejszeniem liczby punktów w skali MMSE średnio o 0,85. (ryc. 5)



Rycina 6. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i wielochorobowości (w skali CAD specific index) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie korelacji między nasileniem zespołu kruchości a nasileniem wielochorobowości ($p > 0,05$). (ryc. 6)



Rycina 7. Diagram korelacyjny oceny zaburzeń funkcji poznawczych (w skali MMSE) i wielochorobowości (w skali CAD specific index) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Stwierdzono istnienie odwrotnie proporcjonalnej istotnej statystycznie zależności między skalą MMSE a indeksem wielochorobowości - wraz ze wzrostem punktacji w skali MMSE maleje indeks wielochorobowości ($p = 0,01$). (ryc. 7)

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna pacjentów w grupach różniących się występowaniem „Cognitive Frailty” (CF) oraz wyniki testów statystycznych.

Cecha (zmienna)	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - CF		Wynik testu p
	Nieobecne <i>N</i> = 89	Obecne <i>N</i> = 107	
Wiek			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	70,8 ± 5,8	77,9 ± 8,1	<0,001
<i>Me</i> (<i>Q1</i> – <i>Q3</i>)	69 (6-10)	78 (72-84)	
<i>Min</i> – <i>Max</i>	65-87	65-97	
Wiek ≤ 75 lat, <i>n</i> (%)	67 (75,3)	37 (34,6)	<0,001
Wiek > 75 lat, <i>n</i> (%)	22 (24,7)	70 (65,4)	
Płeć:			
Kobiety, <i>n</i> (%)	57 (64,0)	62 (57,9)	0,47
Mężczyźni, <i>n</i> (%)	32 (36,0)	45 (42,1)	
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej:			
Nikotynizm, <i>n</i> (%)	26 (29,2)	15 (14,0)	0,020
Nadciśnienie tętnicze, <i>n</i> (%)	55 (61,8)	87 (81,3)	0,001
Cukrzyca, <i>n</i> (%)	27 (30,3)	32 (29,9)	0,930
Niewydolność nerek, <i>n</i> (%)	19 (21,3)	23 (21,5)	0,880
POCHP, <i>n</i> (%)	6 (6,7)	12 (11,2)	0,410

Cecha (zmienna)	Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - CF		Wynik testu p
	Nieobecne <i>N</i> = 89	Obecne <i>N</i> = 107	
Przebyte incydenty sercowo – naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji			
Przebyte zawał serca, <i>n</i> (%)	20 (22,5)	17 (15,9)	0,320
Przebyte zabieg PCI, <i>n</i> (%)	16 (18,0)	9 (8,4)	0,070
Przebyte zabieg CABG, <i>n</i> (%)	1 (1,1)	4 (3,7)	0,480
Przebyte udar mózgu, <i>n</i> (%)	7 (7,9)	12 (11,2)	0,580
Rodzaj OZW:			
STEMI, <i>n</i> (%)	46 (51,7)	52 (48,6)	0,770
UA lub NSTEMI, <i>n</i> (%)	43 (48,3)	55 (51,4)	
Ostra niewydolność serca:			
Killip – Kimball III lub IV, <i>n</i> (%)	4 (4,5)	8 (7,5)	0,570
Postępowanie:			
Strategia inwazyjna, <i>n</i> (%)	83 (93,3)	95 (88,8)	0,410
PCI, <i>n</i> (%)	75 (84,3)	85 (79,4)	0,490
CABG, <i>n</i> (%)	8 (9,0)	10 (9,3)	0,870
Strategia zachowawcza, <i>n</i> (%)	6 (6,7)	12 (11,2)	0,300
Skuteczność zabiegu PCI:			
Efekt optymalny (TIMI 3)	61 (82,8)	75 (88,2)	0,340
Efekt nieoptymalny (TIMI <3)	14 (17,2)	10 (11,8)	
Czas opóźnienia przedszpitalnego dla pacjentów ze STEMI (godz.)			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	5,9 ± 7,7	5,9 ± 7,6	
<i>Me</i> (<i>Q1</i> – <i>Q3</i>)	4 [1; 6]	3 [1; 6]	0,890
<i>Min</i> – <i>Max</i>	0 – 25	0 – 25	
< 6h, <i>n</i> (%)	33 (71,7)	4 (7,7)	0,001
6 – 24h, <i>n</i> (%)	11 (23,9)	43 (82,7)	0,001
>24h, <i>n</i> (%)	2 (4,4)	5 (9,6)	0,540
Leczenie farmakologiczne:			
Beta-adrenolityk	83 (93,3)	93 (86,9)	0,220
ACEI / Sartan	76 (85,4)	85 (79,4)	0,370
OAC / NOAC	7 (7,9)	14 (13,1)	0,350
IIB/IIIA	14 (15,7)	11 (10,3)	0,360
Leki p/płytkowe ASA+P2Y12	87 (97,8)	106 (99,1)	0,870
Statyna	84 (94,4)	103 (96,3)	0,780
Hb (g/dL)			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	13,1 ± 1,2	12,0 ± 1,4	0,26
LVEF (%)			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	46,5 ± 9,7	44,0 ± 10,1	0,4159
Czas hospitalizacji (dni):			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	8,2 ± 3,9	10,2 ± 5,0	
<i>Me</i> (<i>Q1</i> – <i>Q3</i>)	7 [6; 10]	9 [7; 12]	0,003
<i>Min</i> – <i>Max</i>	3 – 22	3– 30	

W tabeli 11 porównano 2 grupy pacjentów różniących się występowaniem „Cognitive Frailty”. Pacjenci, u których stwierdzono współwystępowanie zespołu kruchości z zaburzeniami funkcji poznawczych byli istotnie statystycznie starsi ($77,9 \pm 8,1$ vs $70,8 \pm 5,8$; $p < 0,001$). Rzadziej występował u nich nikotynizm (14% vs 29,2%; $p = 0,02$), ale częściej nadciśnienie tętnicze (81,3% vs 61,8%; $p = 0,001$). Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w opóźnieniu

przedszpitalnym w podgrupie pacjentów ze STEMI. Opóźnienie do 6 godzin wystąpiło u 7,7% pacjentów z CF i u 71,7% pacjentów bez tego zaburzenia ($p=0,001$), opóźnienie od 6 do 12 godzin stwierdzono 82,7% pacjentów z CF i u 23,9% pacjentów bez tego zaburzenia ($p=0,001$). Pacjenci z cognitive frailty wymagali istotnie dłuższej hospitalizacji ($10,2 \pm 5,0$ dni vs $8,2 \pm 3,9$ dni; $p=0,003$).

IV.2. Ocena powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego

Tabela 12. Liczba (odsetek) pacjentów, u których stwierdzono powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności obecności zespołu kruchości (FS) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Powikłania wewnątrzszpitalne	Zespół kruchości (FS)		testu p	Wynik OR [95% CI]
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI > 4) N = 137		
Powikłania wewnątrzszpitalne ogółem	15 (25,4%)	84 (61,3%)	<0,001	4,64 [2,36; 9,17]
Krwawienia*	0 (0,0%)	6 (4,4%)	0,181	11,3 [0,20; 4,88]
Komorowe zaburzenia rytmu serca**	2 (3,4%)	6 (4,4%)	1,000	1,31 [0,26; 6,66]
Zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji	0 (0,0%)	6 (4,4%)	0,181	11,3 [0,20; 4,88]
Nagłe zatrzymanie krążenia	2 (3,4%)	5 (3,6%)	0,74	1,07 [0,20; 5,78]
Wczesna zakrzepica w stencie	2 (3,4%)	2 (1,5%)	0,74	2,36 [0,32; 17,4]
Ostra niewydolność serca***	3 (5,1%)	11 (8,0%)	0,559	1,63 [0,44; 6,07]
Udar mózgu	2 (3,4%)	5 (3,6%)	1,000	1,08 [0,20; 5,73]
Wydłużona hospitalizacja (> 8 dni)	10 (16,9%)	74 (54,0%)	<0,001	5,76 [2,70; 12,3]
Zgon wewnątrzszpitalny	2 (3,4%)	4 (2,9%)	1,000	1,17 [0,21; 6,55]

OR (*odds ratio* – iloraz szans)

*Krwawienia duże wg skali TIMI

** nsVT, sVT

*** Killip – Kimball III, IV

Tabela 12 porównuje dwie grupy pacjentów (bez zespołu kruchości i z zespołem kruchości) pod kątem wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), które zdefiniowano jako: krwawienia duże wg definicji TIMI, komorowe zaburzenia rytmu – nieutralone i utrwalone częstoskurcze komorowe, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji, nagłe zatrzymanie krążenia, wczesną zakrzepicę w stencie w trakcie hospitalizacji, ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III lub IV, udar mózgu, wydłużoną hospitalizację (powyżej 8 dni) oraz zgon wewnątrzszpitalny.

W grupie pacjentów z zespołem kruchości zaobserwowano wydłużoną hospitalizację (różnica była istotna statystycznie, $p < 0,001$). Szansa wydłużonej hospitalizacji była ponad pięć razy większa (OR = 5,76) w grupie pacjentów z zespołem kruchości w porównaniu do grupy bez zespołu kruchości. Pozostałe powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) wystąpiły w obu

grupach podobnie często ($p > 0,05$). W oparciu o przeprowadzoną analizę stwierdzono, że w grupie pacjentów z zespołem kruchości powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) ogółem występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie osób bez zespołu kruchości (61,3% vs 25,4%; $p < 0,001$).

Tabela 13. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od obecności i nasilenia zespołu kruchości (FS).

Powikłania wewnątrzszpitalne	Brak zespołu kruchości (n = 59) Grupa A		Łagody zespół kruchości (n= 84) Grupa B		Umiarkowany/ ciężki zespół kruchości (n = 54) Grupa C		p*		
	n	%	n	%	n	%	p A-B	p A-C	p B-C
Powikłania wewnątrzszpitalne ogółem	15	25,4	47	55,6	37	70,3	0,001	0,001	0,19
Krwawienia**	0,0	0,0	3,0	3,6	3,0	5,6	0,38	0,21	0,91
komorowe zaburzenia rytmu serca***	2,0	3,4	2,0	2,4	4,0	7,4	0,87	0,60	0,33
Zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji	0,0	0,0	4,0	4,8	2,0	3,7	0,23	0,44	0,91
Nagłe zatrzymanie krążenia	2,0	3,4	3,0	3,6	2,0	3,7	0,70	0,67	0,66
Wczesna zakrzepica w stencie	2,0	3,4	2,0	2,4	0,0	0,0	0,87	0,52	0,67
Ostra niewydolność serca****	3,0	5,1	5,0	6,0	6,0	11,1	0,90	0,40	0,45
udar mózgu	2,0	3,4	2,0	2,4	3,0	5,6	0,87	0,92	0,62
Wydłużona hospitalizacja (> 8 dni)	10,0	16,9	43,0	51,2	31,00	57,4	0,001	0,001	0,59
Zgon wewnątrzszpitalny	2,0	3,4	2,0	2,4	2,0	3,7	0,87	0,67	0,94

p* - test chi-kwadrat.

**Krwawienia duże wg skali TIMI

*** nsVT, sVT

****Killip – Kimball III, IV

W tabeli 13 badaną grupę podzielono w zależności od obecności i nasilenia zespołu kruchości na 3 grupy: bez zespołu kruchości, z zespołem kruchości łagodnym i z zespołem kruchości umiarkowanym lub ciężkim. Stwierdzono, że u chorych z łagodnym lub umiarkowanym / ciężkim zespołem kruchości powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) łącznie występowały istotnie częściej niż u chorych bez zespołu kruchości (odpowiednio 55,6% vs 25,4%; $p < 0,001$ i 70,3% vs 25,4%; $p < 0,001$). Pacjenci z zespołem kruchości zarówno łagodnym jak i umiarkowanym lub ciężkim istotnie częściej wymagali przedłużonej hospitalizacji w porównaniu do grupy bez zespołu kruchości (51,2% vs 16,9%; $p=0,001$ i 57,4% vs 16,9%; $p=0,001$).

Tabela 14 Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności obecności zaburzeń funkcji poznawczych (CI) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Powikłania wewnątrzszpitalne	Zaburzenia funkcji poznawczych (CI)				Wynik testu p	OR [95% CI]
	Nieobecne MMSE \geq 27 N= 70		Obecne MMSE < 27 N= 126			
Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) ogółem	31	44,3	68	53,9	0,25	1,47 [0,82-2,65]
Krwawienia*	3	4,3	3	2,4	0,79	0,02 [0,01-1,64]
Komorowe zaburzenia rytmu serca**	1	1,4	7	5,6	0,31	0,08 [0,07-1,08]
Zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji	1	1,4	5	4,0	0,36	0,08 [0,07-0,18]
Nagłe zatrzymanie krążenia	3	4,3	4	3,2	0,79	0,02 [0,01-0,97]
Wczesna zakrzepica w stencie	2	2,9	2	1,6	0,62	0,06 [0,04-3,43]
Ostra niewydolność serca***	3	4,3	11	8,7	0,14	0,09 [0,05-5,98]
Udar mózgu	3	4,3	4	3,2	0,86	0,02 [0,01-0,98]
Wydłużona hospitalizacja (> 8 dni)	27	38,6	57	45,2	0,45	0,04 [0,02-0,37]
Zgon wewnątrzszpitalny	2	2,9	4	3,2	0,27	0,09 [0,08-0,13]

OR (*odds ratio* – iloraz szans)

*Krwawienia duże wg skali TIMI

** nsVT, sVT

*** Killip – Kimball III, IV

Tabela 14 porównuje dwie grupy pacjentów (bez zaburzeń funkcji poznawczych i z zaburzeniami funkcji poznawczych) pod kątem wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), które zdefiniowano jako: krwawienia duże wg skali TIMI, komorowe zaburzenia rytmu – nieutrwalone i utrwalone częstoskurcze komorowe, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji, nagłe zatrzymanie krążenia, wczesną zakrzepicę w stencie, ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III, IV, udar mózgu, wydłużoną hospitalizację (powyżej 8 dni) oraz zgon wewnątrzszpitalny.

Częstość występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) ogółem oraz każdego z osobna nie różniły się istotnie statystycznie w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych.

Tabela 15. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od obecności i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

Powikłania wewnątrzszpitalne	Zaburzenia funkcji poznawczych nieobecne (n = 70) Grupa A		Zaburzenia poznawcze bez otępienia (n= 51) Grupa B		Zaburzenia poznawcze z otępieniem (n = 75) Grupa C		p*		
	n	%	n	%	n	%	p a-b	p a-c	p b-c
Powikłania wewnątrzszpitalne ogółem	31	44,3	21	41,2	47	62,7	0,88	0,04	0,03
Krwawienia**	3	4,3	0	0,0	3	4,0	0,37	0,74	0,40
komorowe zaburzenia rytmu serca***	1	1,4	2	3,9	5	6,7	0,78	0,24	0,79
Zaburzenia rytmu wymagające stymulacji	1	1,4	2	3,9	3	4,0	0,78	0,66	0,66
Nagłe zatrzymanie krążenia	3	4,3	2	3,9	2	2,7	0,72	0,94	0,90
Wczesna zakrzepica w stencie	2	2,9	1	2,0	1	1,3	0,78	0,95	0,65
Ostra niewydolność serca****	3	4,3	4	7,8	7	9,3	0,66	0,38	0,98
udar mózgu	3	4,3	2	3,9	2	2,7	0,72	0,94	0,90
Wydłużona hospitalizacja (> 8 dni)	27	38,6	17	33,3	40	53,3	0,69	0,11	0,04
Zgon wewnątrzszpitalny	2	2,9	1	2,0	3	4,0	0,78	0,94	0,90

*p - test chi-kwadrat.

**Krwawienia duże wg skali TIMI

***nsVT, sVT

**** Killip – Kimball III, IV

W tabeli 15 badaną grupę podzielono w zależności od obecności i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych na 3 grupy: bez zaburzeń czynności poznawczych, z zaburzeniami czynności poznawczych bez otępienia i z zaburzeniami funkcji poznawczych z otępieniem.

Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie osób z zaburzeniami funkcji poznawczych z otępieniem niż u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych bez otępienia i osób bez zaburzeń funkcji poznawczych (odpowiednio: 62,7% vs 41,2%; p=0,03 i 62,7% vs 44,3%; p=0,04). Wydłużona hospitalizacja miała miejsce istotnie statystycznie częściej w grupie osób z zaburzeniami funkcji poznawczych z otępieniem niż u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych bez otępienia (53,3% vs 33,3%; p=0,04).

Tabela 16. Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) w zależności od występowania „Cognitive Frailty” (CF) oraz wyniki testów niezależności i wartości ilorazu szans (OR).

Powikłania wewnątrzszpitalne	„Cognitive Frailty” (CF)				Wynik testu p	OR [95% CI]	
	Nieobecne N= 89		Obecne N= 107				
Powikłania wewnątrzszpitalne ogółem	33	37,1	66	52,4	< 0,001	2,73	[1,53 -4,88]
Krwawienia*	3	3,4	3	2,8	0,81	0,19	[0,16-0,82]
Komorowe zaburzenia rytmu serca**	2	2,2	6	5,6	0,22	0,94	[0,38-1,25]
Zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji	1	1,1	5	4,7	0,13	4,3	[0,49-37,6]
Nagle zatrzymanie krążenia	3	3,4	4	3,7	0,89	1,11	[0,24-5,11]
Wczesna zakrzepica w stencie	2	2,2	2	1,9	0,85	0,83	[0,11-6,04]
Ostra niewydolność serca***	4	4,5	10	9,3	0,18	0,78	[0,61-2,19]
Udar mózgu	4	4,5	3	2,8	0,52	0,61	[0,13-2,81]
Wydłużona hospitalizacja (> 8 dni)	28	31,5	56	52,3	0,01	2,39	[1,33-4,30]
Zgon wewnątrzszpitalny	2	2,2	4	3,7	0,55	1,68	[0,30-9,44]

*Krwawienia duże wg skali TIMI

**nsVT, sVT

*** Killip – Kimball III, IV

W tabeli 16 porównano dwie grupy pacjentów różniące się występowaniem „Cognitive Frailty” pod kątem wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), które zdefiniowano jako: krwawienia duże wg skali TIMI, komorowe zaburzenia rytmu – nieutrwalone i utrwalone częstoskurcze komorowe, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca wymagające stymulacji, nagłe zatrzymanie krążenia, wczesną zakrzepicę w stencie, ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III, IV, udar mózgu, wydłużoną hospitalizację (powyżej 8 dni) oraz zgon wewnątrzszpitalny.

„Cognitive Frailty” było istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) ogółem (OR 2,73 [95%CI: 1,53 -4,88]) oraz wydłużonej hospitalizacji (OR 2,39 [95%CI: 1,33-4,30]).

Tabela 17. Częstość występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikiowa

Czynniki ryzyka	Powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne)				p	OR [95% CI]
	Obecne N = 99		Nieobecne N = 97			
	n	%	n	%		
Płeć żeńska	59	59,6	60	61,9	0,86	0,91 [0,51; 1,61]
Wiek > 74 lat	52	52,5	40	41,2	0,11	1,57 [0,89; 2,77]
LVEF < 38%	28	28,3	12	12,4	0,01	2,79 [1,33; 5,89]
GFR < 60	20	20,2	22	22,7	0,80	0,88 [0,44; 1,71]
Cukrzyca	30	30,3	29	29,9	0,93	1,02 [0,55; 1,87]
STEMI	50	50,5	49	50,5	0,89	1,00 [0,57; 1,75]
Nikotynizm	18	18,2	23	23,7	0,44	0,71 [0,35; 1,42]
Nadciśnienie tętnicze	76	76,8	66	68,0	0,23	1,55 [0,83; 2,92]
POChP	7	7,1	11	11,3	0,43	0,59 [0,22; 1,60]
Przebyty zawał	19	19,2	18	18,6	0,95	1,04 [0,51; 2,13]
Przebyty udar mózgu	12	12,1	7	7,2	0,36	1,77 [0,67; 4,71]
Stan po PCI	13	13,1	12	12,4	0,96	1,07 [0,46; 2,48]
Stan po CABG	2	2,0	3	3,1	0,98	0,65 [0,11; 3,95]
Stosowanie doustnej koagulacji	11	11,1	10	10,3	0,96	0,51 [0,14; 1,82]
TFI > 5 pkt.	80	80,8	51	52,6	0,001	3,79 [2,00; 7,19]
MMSE < 22 pkt.	33	33,3	14	14,4	0,001	2,96 [1,46; 5,99]
CAD specific index > 4 pkt.	7	7,1	4	4,1	0,56	1,76 [0,50; 6,24]
CF	66	66,7	41	42,3	0,001	2,73 [1,53-4,88]

W tabeli 17 przedstawiono występowanie powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) w grupie badanej w zależności od wybranych danych klinicznych oraz ocenianych cech zespołu geriatrycznego.

Punkty odcięcia dla wieku i frakcji wyrzutowej lewej komory, a także skal TFI, MMSE i CAD specific index wyznaczono na podstawie krzywych ROC.

W grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) istotnie częściej stwierdzano niższą frakcją wyrzutową; LVEF < 38% (28,3% vs 12,4%, p=0,01, OR 2,79)

Chorzy z tej grupy istotnie częściej osiągnęli wyższą punktację w skali Tilburg; TFI > 5 pkt. (80,8% vs 52,6%, p=0,001, OR 3,79) i niższą punktację w skali MMSE; MMSE < 22 pkt. (33,3% vs 14,4%, p=0,001, OR 2,96) oraz częściej w tej grupie stwierdzano „Cognitive Frailty (66,7% vs 42,3%, p=0,001, OR 2,73)

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 wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

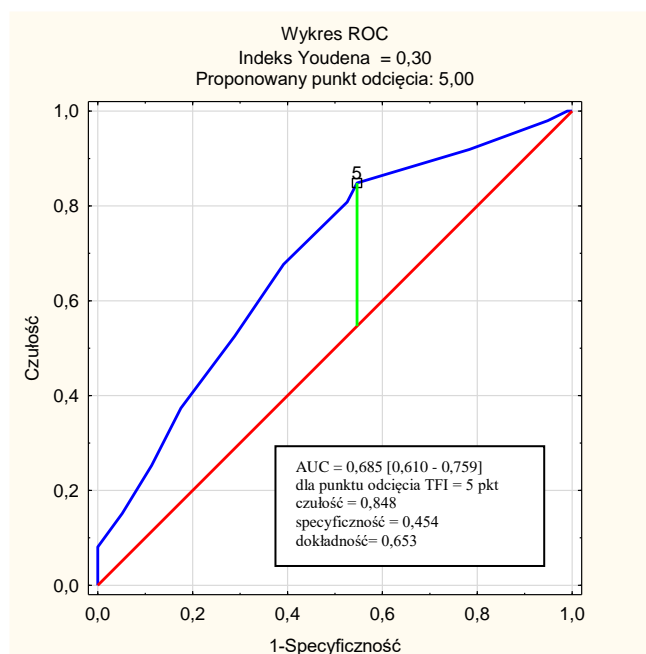
Tabela 18. Wyniki analizy wieloczynnikowej logistycznej - czynniki ryzyka powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Czynniki ryzyka	Analiza wieloczynnikowa	
	OR (-95%CI; +95%CI)	p
TFI > 5 pkt.	3,27 (1,64 - 6,49)	0,001
MMSE < 22 pkt.	2,24 (1,05 - 4,79)	0,004
LVEF < 38%	3,28 (1,48 - 7,31)	0,004

W tabeli nr 18 przedstawiono wyniki analizy wieloczynnikowej 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).

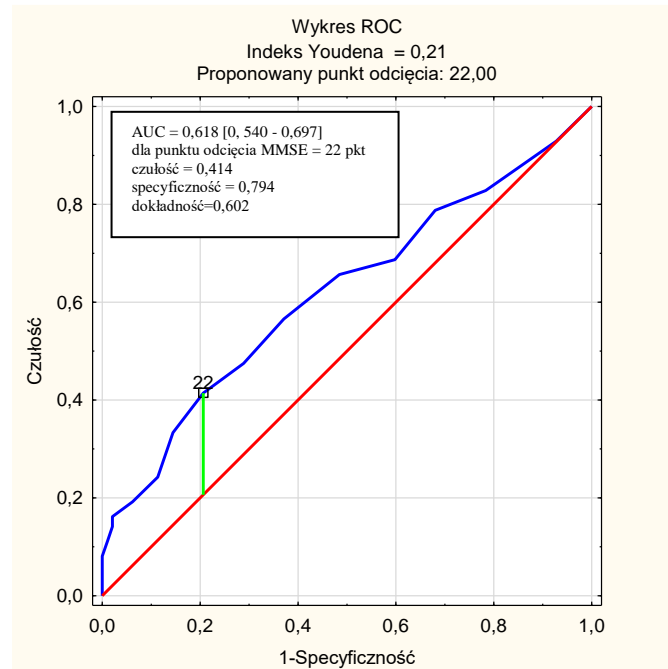
Zależność występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) od obecności zespołu kruchości (w skali TFI):



Rycina 8. Krzywa ROC dla skali TFI i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Uzyskanie więcej niż 5 pkt w skali TFI wiąże się z 84,8% czułością i 45,4% specyficznością wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych); AUC = 0,685 [0,610– 0,759]. W grupie pacjentów z taką punktacją u 80,8% chorych wystąpiło jakiegokolwiek powikłanie wczesne (vs 52,6% w grupie pacjentów z punktacją ≤ 5 pkt; p=0,001). (ryc. 8)

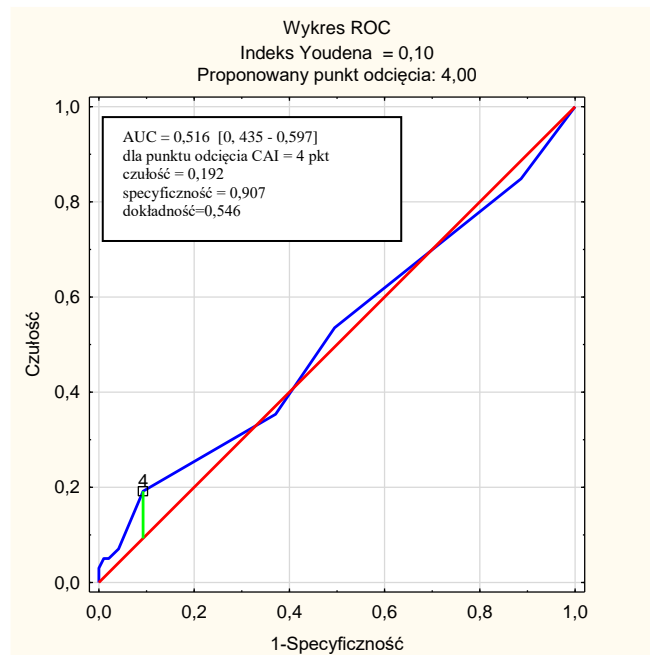
Zależność występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) od stopnia zaburzeń funkcji poznawczych (w skali MMSE):



Rycina 9. Krzywa ROC dla skali MMSE i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Uzyskanie mniej niż 22 pkt w skali MMSE (co jest równoważne z obecnością otępienia w co najmniej stopniu lekkim) wiąże się z 41,4 % czułością i 79,4 % specyficznością wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), AUC = 0,618 [0,540 – 0,697]. U chorych z taką punktacją u 33,3% wystąpiło jakiekolwiek powikłanie wczesne. (vs 14,4% z punktacją \geq 22 pkt; $p = 0,001$). (ryc. 9)

Zależność występowania powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) od wielochorobowości (w skali CAD specific index):



Rycina 10. Krzywa ROC dla skali CAD specific index i powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Uzyskanie więcej niż 4 pkt. w skali CAD specific index wiąże się z 19,2% czulością i 90,7 % specyficznością wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych), AUC = 0,516 [0,435 – 0,597]. Częstość występowania w/w zdarzeń nie różnicowała obu grup (7,1% vs 4,1%; p = 0,56). (ryc. 10)

Tabela 19. Analiza regresji liniowej – czynniki ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) - analiza jednoczynnikowa.

Czynniki ryzyka	<i>beta</i> (β)	p
Płeć żeńska	0,02	0,74
Wiek > 74 lat	0,11	0,11
LVEF < 38%	-0,19	0,005
GFR < 60ml/min/1,73m ²	0,03	0,67
Cukrzyca	-0,004	0,95
STEMI	0,0001	0,99
Nikotynizm	0,06	0,34
Nadciśnienie tętnicze	-0,09	0,17
POChP	0,07	0,30
Przebyty zawał	-0,008	0,91
Przebyty udar mózgu	-0,08	0,24
Stan po PCI	-0,01	0,87
Stan po CABG	0,03	0,63
Stosowanie doustnej antykoagulacji	-0,01	0,86
TFI > 5 pkt.	0,29	<0,001
MMSE < 22 pkt.	-0,22	0,001
CAD specific index > 4 pkt.	-0,06	0,37
CF	0,24	<0,001

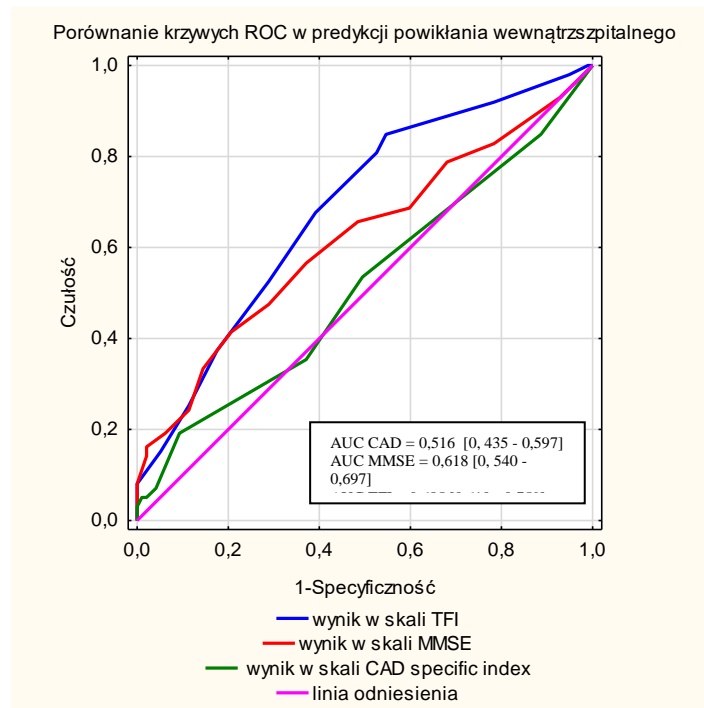
W tabeli 19 przedstawiono wyniki analizy regresji liniowej (analiza jednoczynnikowa). Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) okazały się być: LVEF < 38%, TFI > 5 pkt., MMSE < 22 pkt. oraz „Cognitive Frailty”.

Tabela 20. Analiza regresji liniowej – czynniki ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) - analiza wieloczynnikowa.

Czynniki ryzyka	<i>beta</i> (β)	p
TFI > 5 pkt.	0,28	0,006
LVEF < 38%	0,21	0,003

W tabeli 20 przedstawiono wyniki analizy regresji liniowej (analiza wieloczynnikowa). Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) okazały się być wynik w skali TFI > 5 pkt oraz LVEF < 38%.

Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific index dla wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych):



Rycina 11. Porównanie krzywych ROC dla skal TFI, MMSE i CAD specific index w predykcji powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Tabela 21. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE, i CAD specific index dla wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych).

Predyktor	Punkt odcięcia	AUC*	p
TFI	5	0,685	$P_{\text{Tilburg-CAD s.i.}} < \mathbf{0,001}$
MMSE	22	0,618	$P_{\text{Tilburg-MMSE}} = 0,07$
CAD specific index	4	0,516	$P_{\text{MMSE-CAD s.i.}} = \mathbf{0,04}$

* pole pod krzywą

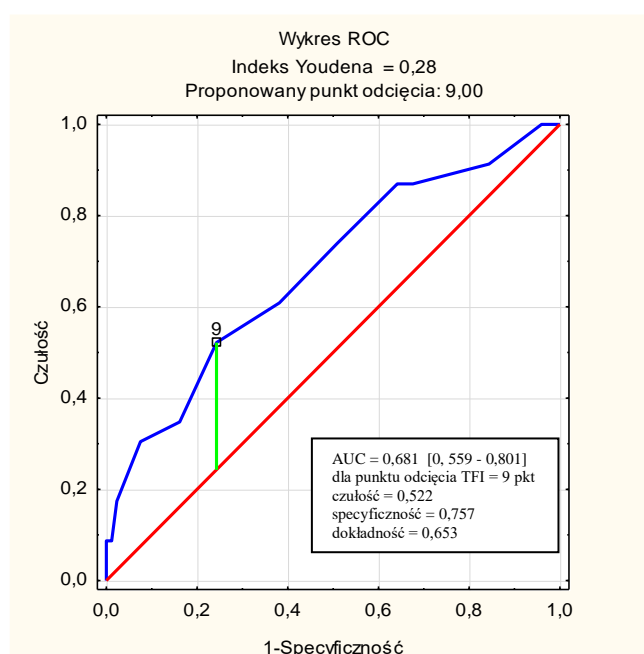
W tabeli 21 porównano moc predykcyjną skal TFI, MMSE i CAD specific index.

Największą moc predykcyjną liczoną jako pole pod krzywą (AUC) dla wystąpienia powikłań wczesnych (wewnątrzszpitalnych) ma skala TFI (skala MMSE jest od niej nie gorsza), natomiast skala CAD specific index jest istotnie gorsza w predykcji niż skala TFI ($p < 0,001$) i MMSE ($p = 0,04$).

IV.3. Ocena późnych powikłań sercowo – naczyniowych (MACCE) w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego

W obserwacji 6 miesięcznej oceniano występowanie następujących późnych powikłań sercowo – naczyniowych: zawału serca, ponownej rewaskularyzacji, udaru mózgu oraz zgonu. Wystąpienie któregokolwiek z nich definiowano jako osiągnięcie złożonego punktu końcowego (MACCE).

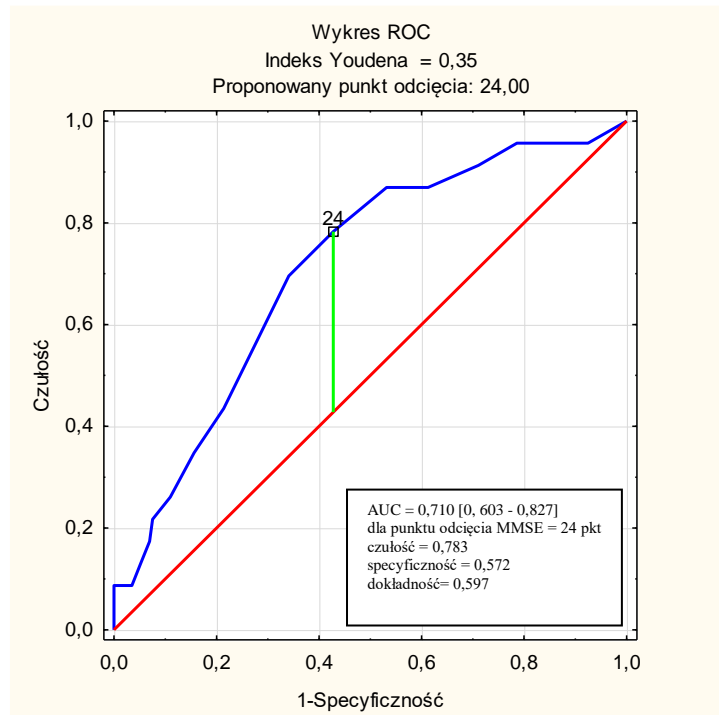
Zależność występowania powikłań późnych (MACCE) od obecności zespołu kruchości (skala TFI):



Rycina 12. Krzywa ROC dla skali TFI i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Uzyskanie powyżej 9 punktów w skali TFI (co świadczy o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości) wiąże się z 52,2 % czułością i 75,7% specyficznością wystąpienia powikłań późnych w obserwacji 6-miesięcznej (MACCE), AUC = 0,681 [0,559 – 0,801]. W grupie pacjentów z taką punktacją u 22,2% chorych stwierdzono MACCE w obserwacji półrocznej (vs 7,7% u chorych, którzy uzyskali 9 lub mniej punktów; p=0,01). (ryc. 12)

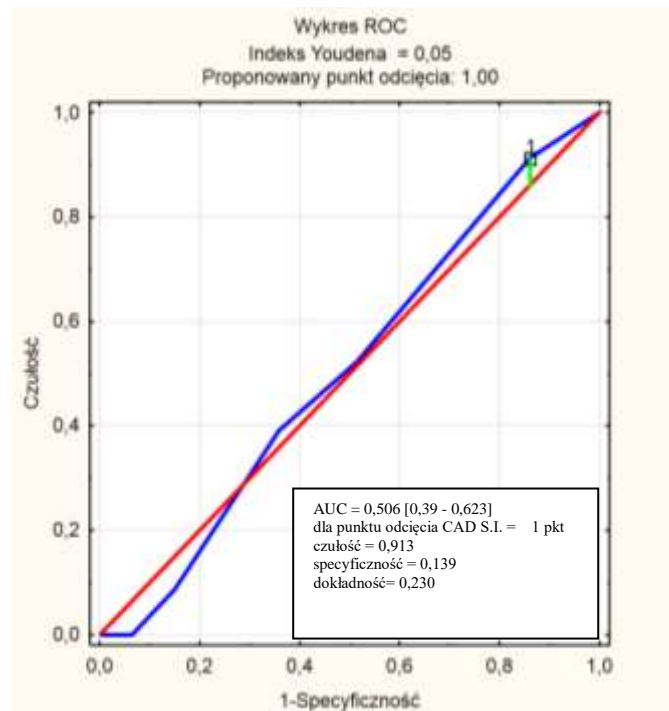
Zależność występowania powikłań późnych (MACCE) od stopnia zaburzenia funkcji poznawczych (w skali MMSE):



Rycina 13. Krzywa ROC dla skali MMSE i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Uzyskanie mniej niż 24 punktów w skali MMSE wiąże się z 78,3 % czulością i 57,2% specyficznością wystąpienia powikłań późnych w obserwacji 6-miesięcznej (MACCE), AUC = 0,710 [0,603 – 0,827]. W grupie pacjentów z taką punktacją u 19,6 % chorych wystąpił MACCE w obserwacji półrocznej (vs 4,8 % u chorych z punktacją \geq 24 pkt; $p=0,01$). (ryc. 13)

Zależność występowania powikłań późnych (MACCE) od wielochorobowości (w skali CAD specific index):



Rycina 14. Krzywa ROC dla CAD specific index i powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Uzyskanie powyżej 1 punktu w skali CAD specific index wiąże się z 91,3 % czułością i jedynie 13,9% specyficznością wystąpienia powikłań późnych w obserwacji 6-miesięcznej (MACCE), AUC = 0,506 [0,39 – 0,623]. Różnice w częstości występowania MACCE w obserwacji 6-miesięcznej u chorych z punktacją w skali CAD specific index > 1 pkt vs CAD specific index ≤ 1 pkt nie były istotne statystycznie (12,4 % vs 7,7%; p = 0,72). (ryc. 14)

Tabela 22. Występowanie powikłań późnych (MACCE)* w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza jednoczynnikowa.

Czynniki ryzyka	Powikłania późne w obserwacji 6 - miesięcznej (MACCE*)				p	OR [95% CI]
	Obecne N = 23		Nieobecne N = 173			
	n	%	n	%		
Płeć męska	12	52,2	65	37,6	0,26	0,55 [0,23; 1,32]
Wiek >69	18	78,3	106	61,3	0,17	2,27 [0,80; 6,46]
LVEF < 43%	13	56,5	71	41,0	0,24	1,87 [0,77; 4,52]
GFR < 60	2	8,7	40	23,1	0,19	0,31 [0,07; 1,42]
Cukrzyca	8	34,8	51	29,5	0,78	1,27 [0,51; 3,21]
STEMI	9	39,1	90	52,0	0,35	0,52 [0,24; 1,45]
Nikotynizm	3	13,0	38	22,0	0,47	0,53 [0,15; 1,80]
Nadciśnienie tętnicze	19	82,6	123	71,1	0,36	1,93 [0,62;6,01]
POChP	2	8,7	16	9,2	0,77	0,93 [0,19; 4,39]
Przebyty zawał	7	30,4	30	17,3	0,22	2,08 [0,78; 5,54]
Przebyty udar mózgu	4	17,4	15	8,7	0,34	2,21 [0,66; 7,42]
Stan po PCI	4	17,4	21	12,1	0,71	1,52 [0,47; 4,94]
Stan po CABG	1	4,3	4	2,3	0,90	1,92 [0,20; 18,2]
Killip III/IV	2	8,7	10	5,8	0,93	1,55 [0,31; 7,64]
Stosowanie doustnej koagulacji	4	17,4	17	9,8	0,46	1,93 [0,58; 6,38]
TFI > 9 pkt	23	100,0	42	24,3	<0,001	3,40 [1,39; 8,32]
MMSE < 24 pkt	18	78,3	74	42,8	<0,001	4,81 [1,69; 13,65]
CAD specific index > 1	12	52,2	89	51,4	0,88	1,02 [0,42; 2,47]
CF	19	82,6	88	50,1	0,01	4,58 [1,49;14,04]

*MACCE definiowane jako zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu lub zgon.

W tabeli nr 22 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej wystąpienia powikłań późnych (MACCE) w zależności od wybranych danych klinicznych i badanych cech zespołu geriatrycznego. Pacjenci u których wystąpił MACCE definiowany jako zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu lub zgon osiągnęli wyższą punktację w skali TFI (TFI > 9 uzyskało 100% pacjentów vs 24% pacjentów w grupie bez powikłań, p<0,001; OR 3,40) oraz niższą punktację w skali MMSE (MMSE < 24 pkt uzyskało 78,3% vs 42,8% pacjentów w grupie bez powikłań, p<0,01; OR 4,81). Obecność „Cognitive Frailty” wiązało się z istotnym ryzykiem wystąpienia MACCE w obserwacji 6-miesięcznej (OR 4,58). Zarówno uzyskanie > 9 punktów w skali TFI jak i < 24 punktów w skali MMSE, a także CF okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MACCE w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 23 Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań późnych (MACCE)* w obserwacji 6-miesięcznej. Analiza wieloczynnikowa.

Predyktor	Analiza wieloczynnikowa	
	OR (-95% CI; +95% CI)	p
TFI > 9 pkt	2,7 (0,9 – 3,2)	0,04

*MACCE definiowane jako zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu lub zgon.

W tabeli 23 przedstawiono wyniki analizy wieloczynnikowej wariacji logistycznej.

Wynik w skali TFI > 9 okazał się niezależnym predyktorem wystąpienia MACCE definiowanego jako zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu lub zgon w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 24. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE)* w zależności od obecności zespołu kruchości (FS) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Powikłania późne W obserwacji 6 - miesięcznej	Pacjenci bez zespołu kruchości TFI ≤ 4 (n=59)		Pacjenci z zespołem kruchości TFI > 4 (n=137)		p**
	n	%	n	%	
	MACCE*	3,0	5,1	20,0	
Zawał serca	1,0	1,7	2,0	1,5	0,61
Udar mózgu	0,0	0,0	2,0	1,5	0,87
Ponowna rewaskularyzacja	1,0	1,7	1,0	0,7	0,87
Zgon	2,0	3,4	17,0	12,4	0,09

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon

** test chi-kwadrat

W tabeli 24 przedstawiono analizę występowania powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w dwóch grupach pacjentów: bez zespołu kruchości i z zespołem kruchości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, jakkolwiek w grupie pacjentów z zespołem kruchości stwierdzono trend w kierunku większej śmiertelności 6-miesięcznej (12,4 % vs 3,4 %; p = 0,09) oraz częstszego występowania MACCE; 14,6% vs 5,1%; p = 0,1).

Tabela 25. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE)* w zależności od występowania i nasilenia zespołu kruchości (FS) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Powikłania późne w obserwacji 6 - miesięcznej	Brak zespołu kruchości		Łagody zespół kruchości		Umiarkowany/ ciężki zespół kruchości		p**		
	(n = 59)		(n= 84)		(n = 54)				
	Grupa A		Grupa B		Grupa C		P a-b	P a-c	P b-c
	n	%	n	%	n	%			
Zawał serca	1	1,7	1	1,2	1	1,9	0,64	0,52	0,68
Ponowna rewaskularyzacja	1	1,7	0	0,0	1	1,9	0,86	0,52	0,82
Udar mózgu	0	0,0	2	2,4	0	0,0	0,64	1,0	0,68
Zgon	2	3,4	7	8,3	10	18,5	0,40	0,02	0,13
MACCE*	3	5,1	8	9,5	12	22,2	0,51	0,02	0,07

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon

** test chi-kwadrat

W tabeli nr 25 przedstawiono analizę częstości występowania powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania i nasilenia zespołu kruchości.

Zgon i MACCE występowały istotnie statystycznie częściej w grupie z umiarkowanym/ciężkim zespołem kruchości niż w grupie bez zespołu kruchości (odpowiednio: 18,5% vs 3,4%; p = 0,02 i 22,2% vs 5,1%; p = 0,02).

Tabela 26. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE)* w obserwacji 6 - miesięcznej w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych (CI).

Powikłania sercowo – naczyniowe W obserwacji 6 - miesięcznej	Zaburzenia funkcji poznawczych nieobecne (n=70)		Zaburzenia funkcji poznawczych obecne (n=126)		p**
	n	%	n	%	
	Zawał serca	1,0	1,4	2,0	2,9
Udar mózgu	0,0	0,0	2,0	2,9	0,75
Ponowna rewaskularyzacja	1,0	1,4	1,0	1,4	0,75
Zgon	5,0	7,1	14,0	11,1	0,52
MACCE*	3,0	4,3	20,0	15,9	0,03

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon

** test chi-kwadrat

W tabeli 26 przedstawiono analizę częstości występowania powikłań późnych (zawału serca, udaru mózgu, ponownej rewaskularyzacji, zgonu) i złożonego punktu końcowego (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych.

W grupie pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych MACCE występował częściej, a różnica była istotna statystycznie (15,9% vs 4,3%; p = 0,03)

Tabela 27. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE)* w zależności od występowania i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (CI) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Powikłania późne w obserwacji 6 - miesięcznej	Brak zaburzeń funkcji poznawczych (n = 70) Grupa A		Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (n= 51) Grupa B		Otępienie (n = 75) Grupa C		p**		
	n	%	n	%	n	%	P a-b	P a-c	P b-c
	MACCE*	3,0	4,3	4,0	7,8	16,0	21,3	0,66	0,01
Zawał serca	1	1,4	1	2,0	1	1,3	0,62	0,51	0,65
Ponowna rewaskularyzacja	1,0	1,4	0,0	0,0	1,0	1,3	0,87	0,51	0,85
Udar mózgu	0,0	0,0	1,0	2,0	1,0	1,3	0,87	0,97	0,65
Zgon	5,0	7,1	1,0	2,0	13,0	17,3	0,38	0,11	0,02

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon

** test chi-kwadrat

W tabeli 27 przedstawiono analizę częstości występowania powikłań późnych i złożonego punktu końcowego (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych. Złożony punkt końcowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z otępieniem niż u chorych bez zaburzeń funkcji poznawczych (21,3% vs 4,3%; $p = 0,01$), zgon dotyczył istotnie statystycznie częściej chorych z otępieniem niż chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (17,3% vs 2,0%; $p = 0,02$).

Tabela 28. Analiza występowania powikłań późnych (MACCE)* w zależności od „Cognitive Frailty” (CF) w obserwacji 6 – miesięcznej.

Powikłania późne w obserwacji 6 - miesięcznej	„Cognitive Frailty”				Wynik testu p	OR [95% CI]
	nieobecne n= 89		obecne n= 107			
MACCE*	4	4,5	19	17,8	0,007	4,59 [1,49-14,04]
Zawał serca	1	1,1	2	1,9	0,67	1,67 [0,14-18,7]
Udar mózgu	0	0,0	2	1,9	0,68	1,01 [0,99-1,02]
Ponowna rewaskularyzacja	1	1,1	1	0,9	0,89	0,83 [0,05-13,46]
Zgon	5	5,6	14	13,1	0,08	2,52 [0,87-7,32]

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon

W tabeli 28 przedstawiono analizę częstości występowania powikłań późnych i złożonego punktu końcowego (MACCE) w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania „Cognitive Frailty”.

W grupie pacjentów z CF MACCE występował częściej, a różnica była istotna statystycznie (17,8% vs 4,5%; p = 0,007). Obecność CF prawie pięciokrotnie zwiększyła ryzyko wystąpienia MACCE (OR: 4,59 [95% CI: 1,49-14,04]).

Tabela 29. Częstość występowania powikłań późnych (MACCE)* w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikowa.

Zmienna	MACCE* nieobecne (n=173)		MACCE* obecne (n=23)		P**	OR [95% CI]
	n	%	n	%		
płeć żeńska	108,00	62,4	11,00	47,8	0,26	0,55 [0,23;1,32]
GFR<60 ml/min/1,73m ²	40,00	23,1	2,00	8,7	0,19	0,31 [0,07;1,41]
cukrzyca	51,00	29,5	8,00	34,8	0,78	1,28 [0,51;3,19]
Łagodny zespół kruchości	75,00	43,4	8,00	34,8	0,58	0,69 [0,28;1,73]
Umiarkowany / ciężki zespół kruchości	42,00	24,3	12,00	52,2	0,01	3,4[1,39;8,28]
Zaburzenia poznawcze obecne	106,0	61,3	20,0	87,0	0,03	4,21 [1,21; 14,73]
Otępienie obecne	59	34,1	16,0	69,6	<0,01	4,41 [1,72;11,3]
CAD specific index > 1	89	51,4	12	52,2	0,88	1,03 [0,43;2,46]
CF	88	50,9	19	82,6	0,01	4,58 [1,49;14,04]

* definiowane jako zawał , ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon w okresie 6 miesięcy.

**test chi-kwadrat.

W tabeli 29 badaną populację chorych (n = 196) podzielono na 2 grupy, w zależności od niewystąpienia bądź wystąpienia MACCE w okresie obserwacji 6 - miesięcznej. Wykazano, że w grupie chorych, u których wystąpił MACCE istotnie częściej stwierdzano umiarkowany lub ciężki zespół kruchości (52,2% vs 24,3%; p = 0,01) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (87,0% vs 61,3%; p = 0,03) i otępienie (69,6% vs 34,1%; p < 0,01), a także obecność „Cognitive Frailty” (82,6% vs 50,9%; p = 0,01).

Tabela 30. Przedstawienie częstości występowania powikłań późnych (MACCE)* w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od danych klinicznych oraz wybranych cech zespołu geriatrycznego. Analiza 1 – czynnikowa – cd.

Zmienna	MACCE*			MACCE*			p**
	nieobecne (n=173)			obecne (n=23)			
	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	
wiek	74,0	73,0	7,6	80,2	80,0	9,2	0,001
eGFR	68,8	69	22,8	61,5	63	21,3	0,19
LVEF	45,6	45,0	9,5	42,0	40,0	13,2	0,25
skala TFI	6,5	7,0	2,7	8,5	9,0	3,1	0,01
skala MMSE	24,7	25,0	4,0	21,3	22,0	4,8	0,001
CAD specific index	2,1	2,0	1,9	1,9	2,0	1,2	0,92

*definiowane jako zawał, ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon w okresie 6 miesięcy.

** test U'Manna-Whitney'a

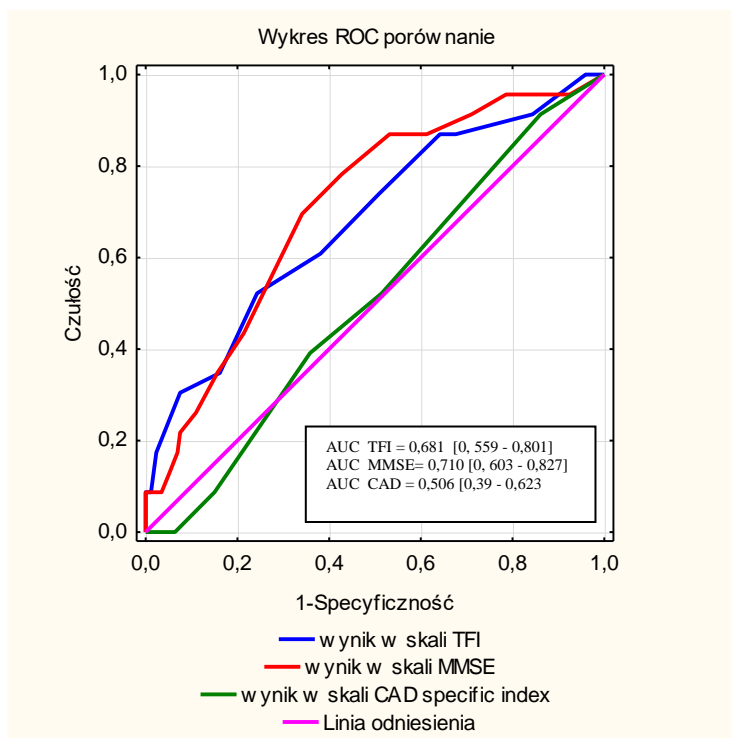
W tabeli 30 w oparciu o przeprowadzoną analizę wykazano, że chorzy, u których w obserwacji 6 – miesięcznej wystąpił MACCE byli starsi ($80,2 \pm 9,2$ vs $74 \pm 7,6$; $p = 0,001$), uzyskali wyższy wynik w skali TFI ($8,5 \pm 3,1$ vs $6,5 \pm 2,7$; $p = 0,01$) oraz niższą punktację w skali MMSE ($21,3 \pm 4,8$ vs $24,7 \pm 4,0$; $p = 0,001$). Wymienione różnice osiągnęły istotność statystyczną.

Tabela 31. Wyniki analizy regresji krokowej - czynniki ryzyka wystąpienia powikłań późnych (MACCE) w obserwacji półrocznej z uwzględnieniem badanych skal.

Zmienna	β	t(359)	p
wiek	0,13	2,01	0,04
LVEF	-0,08	-1,53	0,13
cukrzyca	0,11	1,63	0,10
nikotynizm	0,07	1,23	0,22
MMSE	-0,15	-2,27	0,02
CAD specific index	-0,17	-2,57	0,17
TFI	0,10	1,47	0,14
CF	0,21	2,91	0,003

W tabeli 31 przedstawiono wyniki analizy regresji krokowej dla czynników ryzyka wystąpienia MACCE w obserwacji 6 miesięcznej z uwzględnieniem badanych skal. Wiek, a także wynik w skali MMSE oraz współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych (CF) okazały się niezależnymi od wieku predyktorami wystąpienia MACCE w obserwacji półrocznej.

Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific Index dla wystąpienia powikłań późnych - MACCE definiowanego jako zawał, ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon w obserwacji 6 – miesięcznej:



Rycina 15. Porównanie krzywych ROC dla skal TFI, MMSE i CAD specific index w predykcji MACCE w obserwacji 6 – miesięcznej.

Tabela 32. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific index dla wystąpienia powikłań późnych (MACCE) w obserwacji 6-miesięcznej.

Predyktor	Punkt odcięcia	AUC*	p
Zespół kruchości (TFI)	9	0,68	$P_{TFI-CAD \text{ s.i.}}=0,07$
Zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE)	24	0,71	$P_{TFI-MMSE}=0,55$
Wielochorobowość (CAD specific index)	1	0,51	$P_{MMSE-CAD \text{ s.i.}}=0,02$

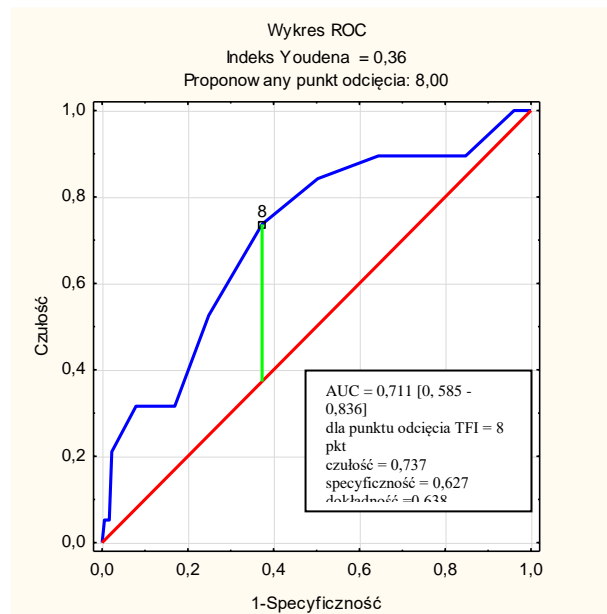
* pole pod krzywą.

W tabeli 32 porównano moc predykcyjną skal TFI, MMSE i CAD specific index.

Największą moc predykcyjną liczoną jako pole pod krzywą (AUC) dla wystąpienia MACCE definiowanego jako zawał, ponowna rewaskularyzacja, udar lub zgon w okresie 6 miesięcy w obserwacji 6 - miesięcznej ma skala MMSE (skala TFI jest od niej nie gorsza), natomiast skala MMSE jest istotnie lepsza w predykcji powikłań niż CAD specific index ($p = 0,02$).

IV.4. Ocena śmiertelności w obserwacji 6 – miesięcznej w zależności od występowania wybranych cech zespołu geriatrycznego

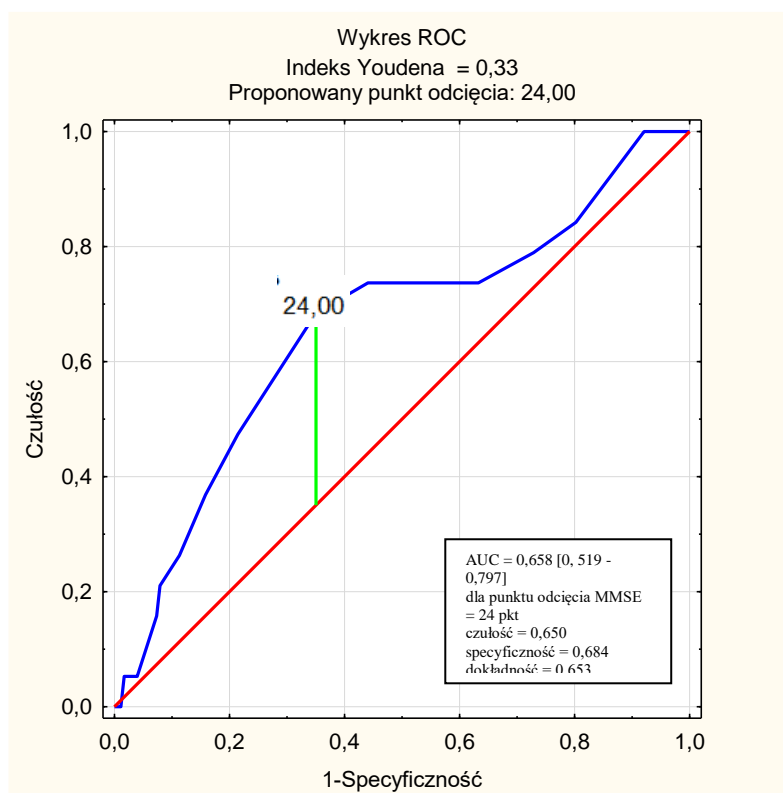
Zależność śmiertelności 6-miesięcznej od zespołu kruchości (skala TFI).



Rycina 16. Krzywa ROC dla skali TFI i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Uzyskanie więcej niż 8 punktów w skali TFI (co świadczy o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości) wiąże 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; $p = 0,001$). (ryc. 16)

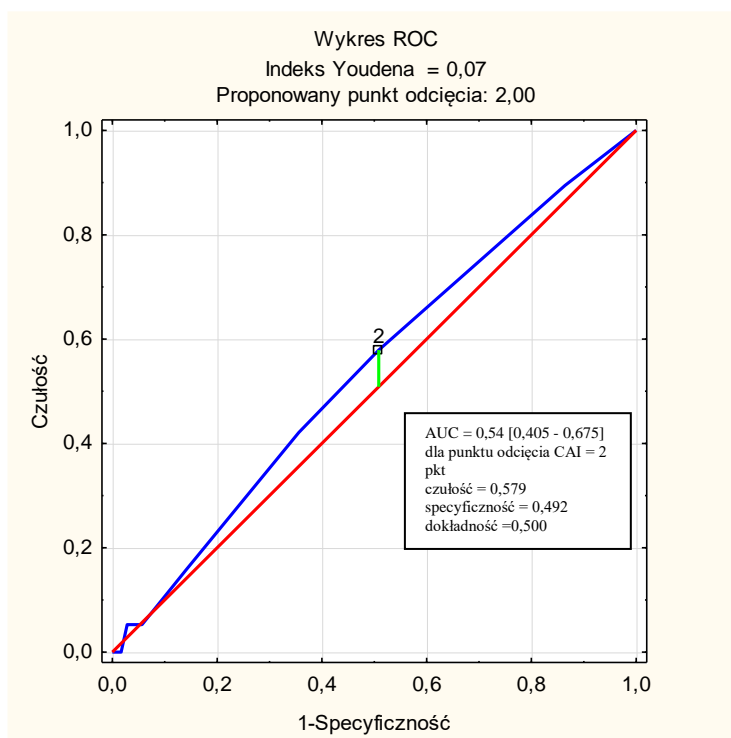
Zależność śmiertelności 6-miesięcznej od zaburzeń funkcji poznawczych (skala MMSE).



Rycina 17. Krzywa ROC dla skali MMSE i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Uzyskanie mniej niż 24 punktów w skali MMSE (a więc wystąpienie otępienia) wiąże 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 ≥ 24 ; $p = 0,01$). (ryc. 17)

Zależność śmiertelności 6-miesięcznej od wielochorobowości (skala CAD specific index).



Rycina 18. Krzywa ROC dla skali CAD specific index i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Uzyskanie więcej niż 2 punktów w skali CAD specific index wiąże się z 57,9 % czułością i 49,2 % specyficznością; AUC = 0,53 [0,405 – 0,675] 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 ≤ 2 pkt; $p = 0,01$).

Chorzy niezależnie jednak od punktacji w tej skali mieli podobne rokowanie (p log rank = 0,53). (ryc. 18)

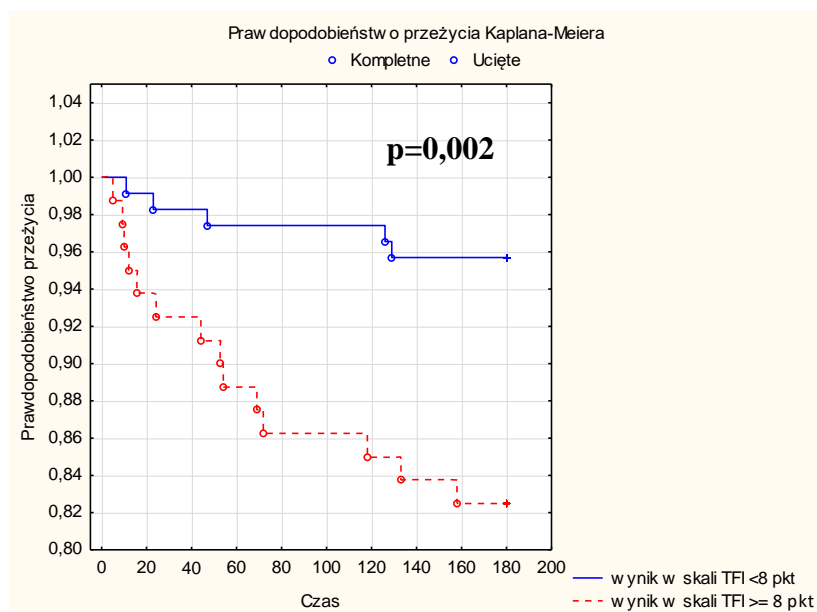
Tabela 33. Wyniki analizy regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Predyktor	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa		
	b	p	b	p	OR [95% CI]
Wiek	0,13	<0,001	0,14	<0,001	1,14 [1,07; 1,22]
LVEF (%)	-0,049	0,045			
Killip III/IV	1,25	0,080		-	-
Nagłe zatrzymanie akcji serca	0,46	0,678		-	-
Leczenie interwencyjne (PCI)	0,20	0,760		-	-
GFR < 60	0,30	0,586		-	-
Nadciśnienie tętnicze	0,39	0,507		-	-
Cukrzyca	-0,21	0,705		-	-
POChP	0,17	0,831		-	-
Przebyty zawał serca	0,48	0,387		-	-
Przebyty udar mózgu	1,06	0,090		-	-
Stan po PCI	-0,24	0,760		-	-
Stosowanie doustnej antykoagulacji	-0,83	0,431		-	-
TFI	0,29	0,002		-	-
MMSE	-0,12	0,028		-	-
CAD specific index	0,05	0,664		-	-
CF	0,12	0,07		-	-

W tabeli 33 przedstawiono wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

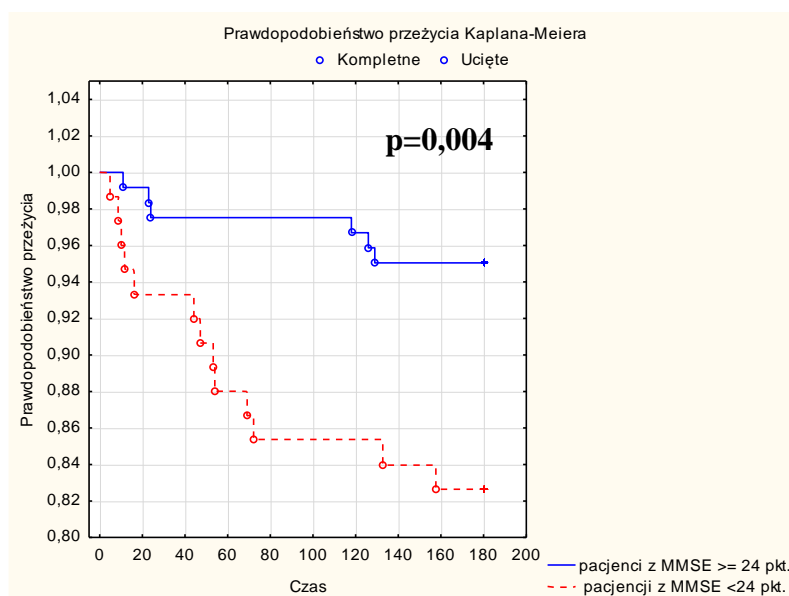
W analizie jednoczynnikowej czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej były wiek, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz punktacja w skalach TFI i MMSE.

Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej niezależnym predyktorem zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej okazał się wiek pacjenta.



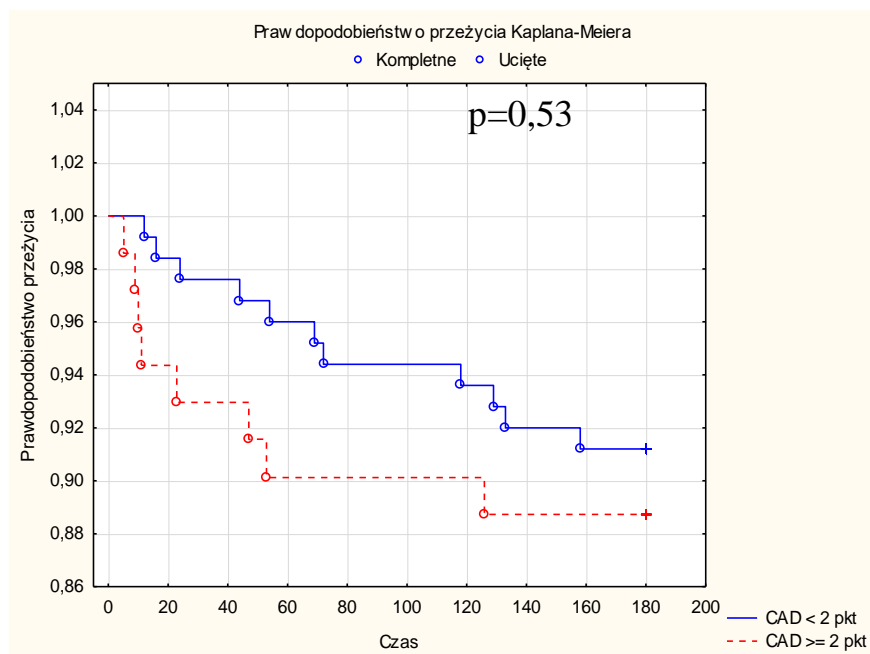
Rycina 19. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali TFI.

Pacjenci z wynikiem w skali TFI > 8 pkt mieli istotnie gorsze rokowanie w obserwacji 6 – miesięcznej ($p = 0,002$). (ryc. 19)



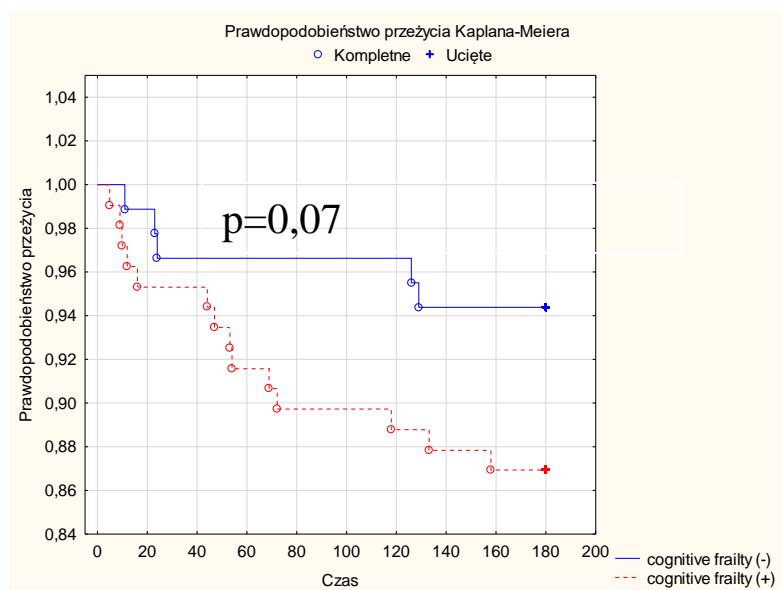
Rycina 20. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali MMSE.

Pacjenci z wynikiem w skali MMSE < 24 pkt. mieli istotnie gorsze rokowanie w obserwacji 6 - miesięcznej ($p = 0,004$). (ryc. 19)



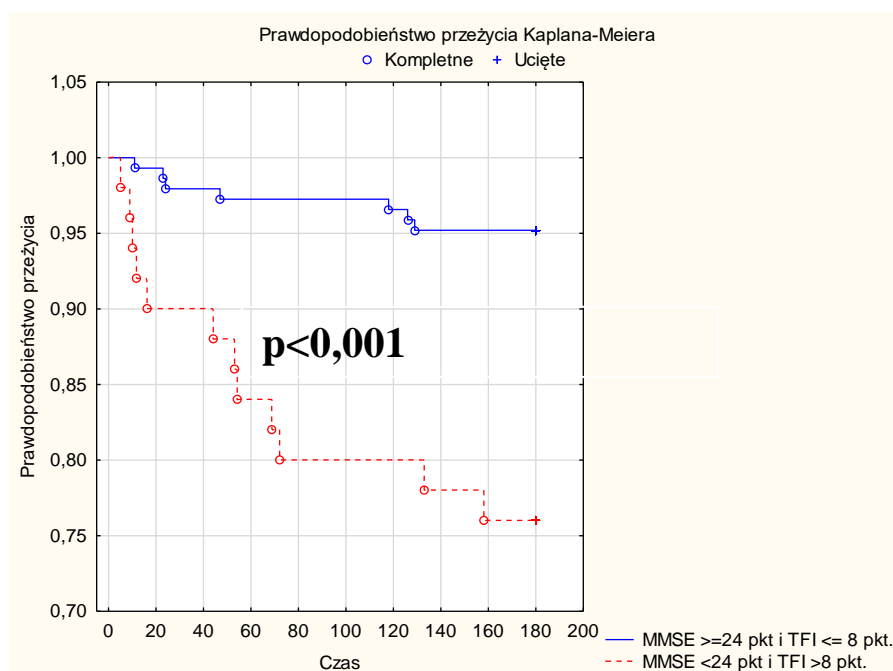
Rycina 21. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od wyniku w skali CAD specific index.

Wynik w skali CAD specific index nie wpływał na rokowanie 6-miesięczne chorych. (ryc. 21)



Rycina 22. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od występowania „Cognitive Frailty”

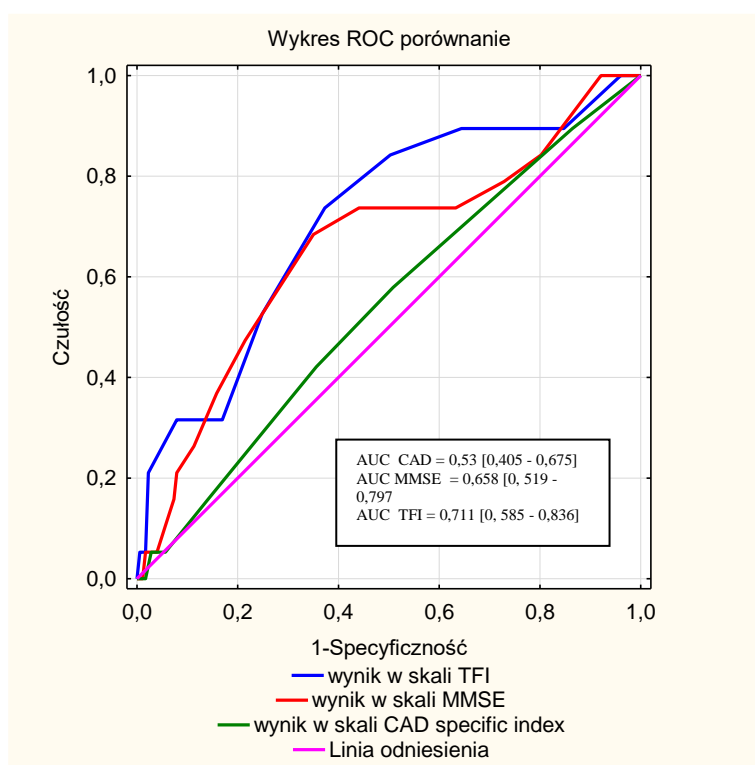
Występowanie „Cognitive Frailty” nie pogarsza w stopniu istotnym rokowania w obserwacji 6 – miesięcznej. (ryc. 22)



Rycina 23. Krzywa Kaplana- Meiera - śmiertelność 6-miesięczna w zależności od współwystępowania zaburzeń funkcji poznawczych w stopniu zaawansowania MMSE < 24 i zespołu kruchości w stopniu zaawansowania TFI > 8 pkt.

Współwystępowanie zespołu kruchości w stopniu zaawansowania TFI > 8 pkt. i zaburzeń funkcji poznawczych w stopniu zaawansowania MMSE < 24 pkt. pogarsza w stopniu istotnym rokowanie w obserwacji 6 – miesięcznej. (ryc. 23)

Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific Index dla zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.



Rycina 24. Porównanie krzywych ROC dla skal: TFI, MMSE i CAD specific index dla predykcji zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej.

Tabela 34. Porównanie mocy predykcyjnych skal TFI, MMSE i CAD specific index dla zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Predyktor	Punkt odcięcia	AUC*	p
TFI	8	0,71	$P_{TFI-CAD\ s.i.}=0,08$
MMSE	24	0,66	$P_{TFI-MMSE}=0,33$
CAD specific index	2	0,53	$P_{MMSE-CAD\ s.i.}=0,25$

* - pole pod krzywą

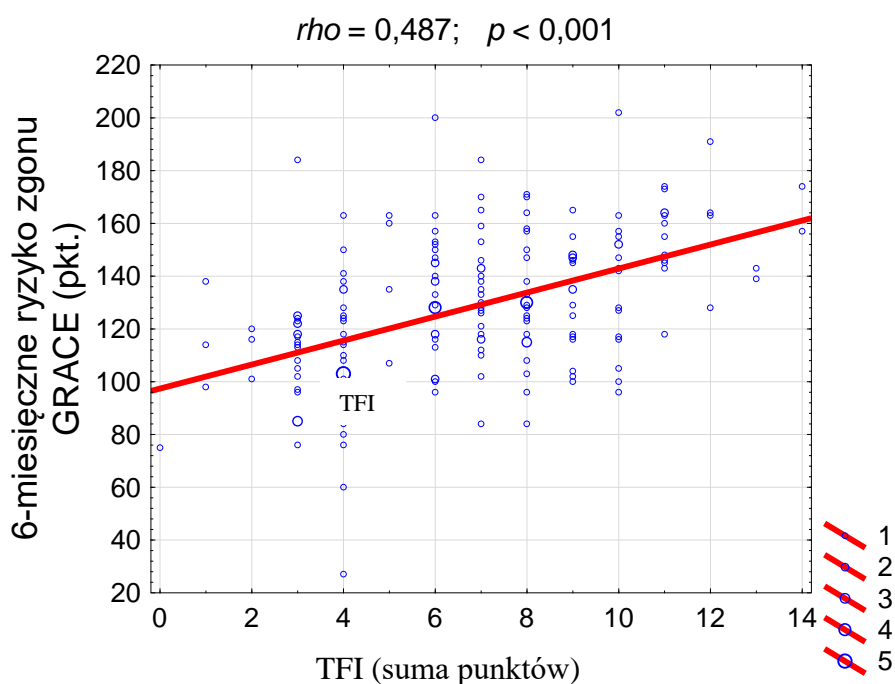
W tabeli 34 porównano moce predykcyjne skal TFI, MMSE i CAD specific index.

Wszystkie przedstawiane skale mają porównywalną moc przewidywania wystąpienia zgonu w obserwacji półrocznej w badanej populacji pacjentów.

Tabela 35. Ocena ryzyka zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 w grupach różniących się obecnością zespołu kruchości (FS) i wyniki testów statystycznych.

Cecha (zmienna)	Zespół kruchości (FS)		Wynik testu p
	Nieobecny (TFI ≤ 4) N = 59	Obecny (TFI > 4) N = 137	
<i>Min – Max</i>	0,5 – 23,8	0,8 – 98,0	
Ryzyko zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 (pkt.):			
<i>M ± SD</i>	109,5 ± 24,6	136,0 ± 23,7	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	113 [97; 123]	135 [118; 152]	<0,001
<i>Min – Max</i>	27 – 184	84 – 202	
Ryzyko zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 (%):			
<i>M ± SD</i>	7,3 ± 6,8	15,4 ± 10,8	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	5,8 [3,3; 8,6]	12,6 [6,8; 20,9]	<0,001
<i>Min – Max</i>	2,4 – 43,1	2,4 – 59,3	

W tabeli 35 porównano ryzyko zgonu 6-miesięcznego obliczonego przy użyciu skali GRACE 2.0 w grupach różniących się występowaniem zespołu kruchości. W grupie ze stwierdzonym zespołem kruchości ryzyko zgonu 6-miesięcznego było istotnie wyższe ($p < 0,001$) niż w grupie bez zespołu kruchości.



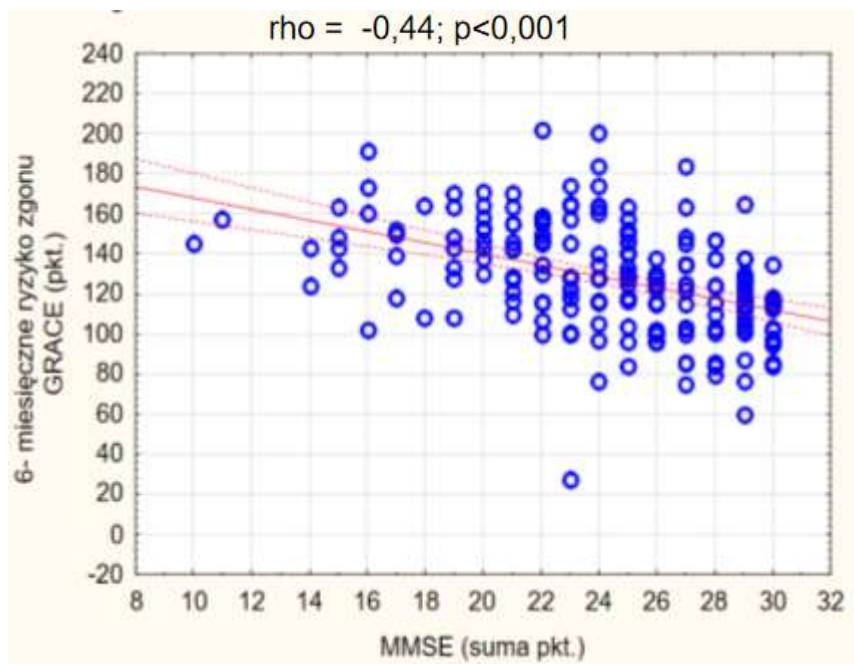
Rycina 25. Diagram korelacyjny oceny zespołu kruchości (w skali TFI) i ryzyka zgonu 6 - miesięcznego (w skali GRACE 2.0) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Zaobserwowano dodatnią korelację między nasileniem zespołu kruchości a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy. 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 (ryc. 25).

Tabela 36. Ocena ryzyka zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 w grupach różniących się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych (CI) i wyniki testów statystycznych.

Cecha (zmienna)	Zaburzenia funkcji poznawczych		Wynik testu p
	Nieobecne (MMSE ≥ 27) N = 70	Obecne (MMSE < 27) N = 126	
<i>Min – Max</i>	27 – 30	10 – 26,0	
Ryzyko zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 (pkt.):			
<i>M ± SD</i>	114,6 ± 22,8	135,0 ± 26,0	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	115 [101; 127]	135 [118; 153]	<0,001
<i>Min – Max</i>	60– 184	27 - 202	
Ryzyko zgonu 6 miesięcznego wg skali GRACE 2.0 (%):			
<i>M ± SD</i>	12,1± 12,0	16,7 ± 12,6	
<i>Me (Q1; Q3)</i>	8 [5,4;14,0]	12 [8,0;22,0]	<0,001
<i>Min – Max</i>	1,45 – 70	2,7–79	

W tabeli 36 porównano ryzyko zgonu 6-miesięcznego obliczonego przy użyciu skali GRACE 2.0 w grupach różniących się występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych. W grupie ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych ryzyko zgonu 6-miesięcznego było istotnie wyższe ($p < 0,001$) niż w grupie bez zaburzeń funkcji poznawczych.



Ryc. 26. Diagram korelacyjny oceny zaburzeń funkcji poznawczych (w skali MMSE) i ryzyka zgonu 6 - miesięcznego (w skali GRACE 2.0) w grupie 196 pacjentów oraz wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (ρ).

Zaobserwowano korelację między nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy. Nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych (spadkowi punktacji w skali MMSE) towarzyszy wzrost ryzyka zgonu (wzrost punktacji w skali GRACE 2.0). Obniżenie wyniku o 1 pkt. w skali MMSE związane jest ze zwiększeniem o 2,8 pkt. wyniku w skali GRACE 2.0 (ryc. 26).

IV.5. Ocena korzyści z dodania badanych elementów oceny geriatrycznej (zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych, wielochorobowości) do skali GRACE w przewidywaniu ryzyka zgonu w obserwacji 6 - miesięcznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

W badanej grupie 196 pacjentów szacowano prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 6 miesięcy na podstawie wartości czynników ryzyka: GRACE, TFI, MMSE i CAD specific index. Ponieważ te cztery parametry mają różne zakresy zmienności, a dodatkowo MMSE ma odwrotny kierunek (większa liczba punktów MMSE koreluje ujemnie z wiekiem, a tym samym z mniejszym ryzykiem zgonu), uzyskane wyniki każdego pacjenta poddano normalizacji, czyli wstępnej obróbce danych w celu umożliwienia ich wzajemnego porównywania i dalszej analizy. Normalizacja polegała na transformacji wyników w taki sposób, aby najgorszej zaobserwowanej ocenie odpowiadała wartość 0, a najlepszej – ocena 100. Wykorzystano formułę:

$$z_i = (x_i - x_{\min}) * (100 / (x_{\max} - x_{\min})).$$

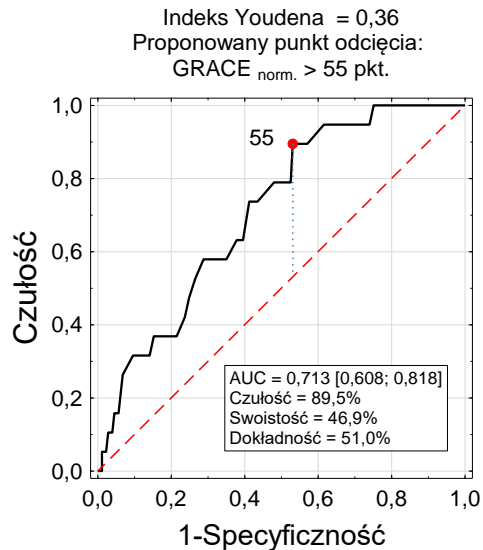
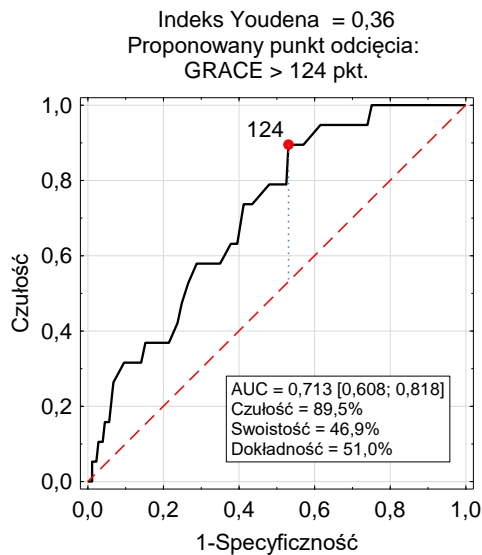
gdzie: z_i – ocena znormalizowana i -tego pacjenta,

x_i – ocena oryginalna i -tego pacjenta,

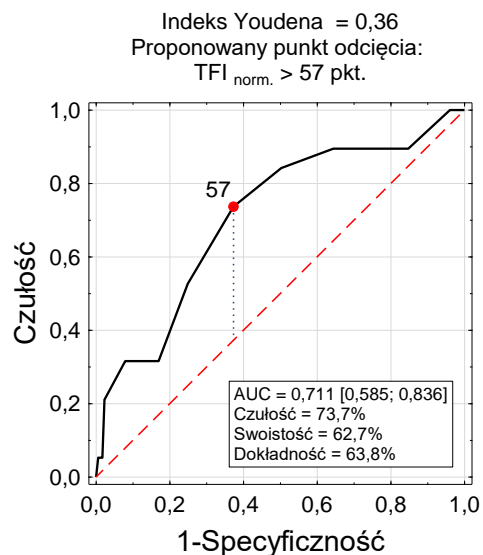
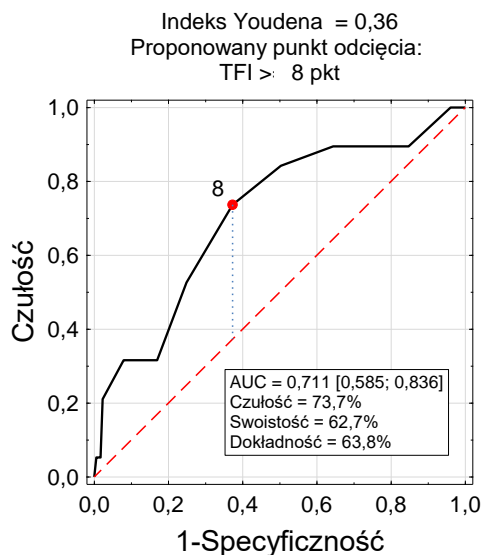
x_{\min} – najniższa ocena w badanej grupie pacjentów,

x_{\max} – najwyższa ocena w badanej grupie.

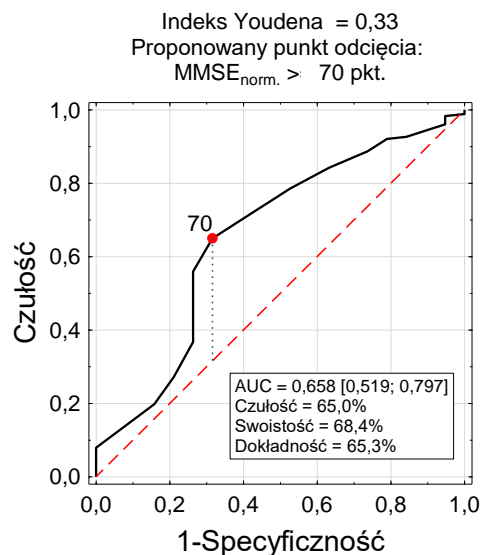
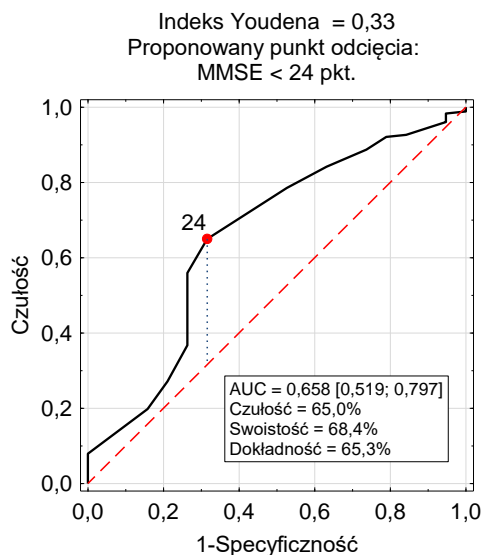
Wartości odcinające dla tych znormalizowanych parametrów w porównaniu z oryginalnymi uległy zmianie, ale nie zmieniły się pole powierzchni pod krzywą ROC (AUC), czułość, swoistość oraz dokładność dla proponowanego punktu odcięcia (ryc. 27 – 30).



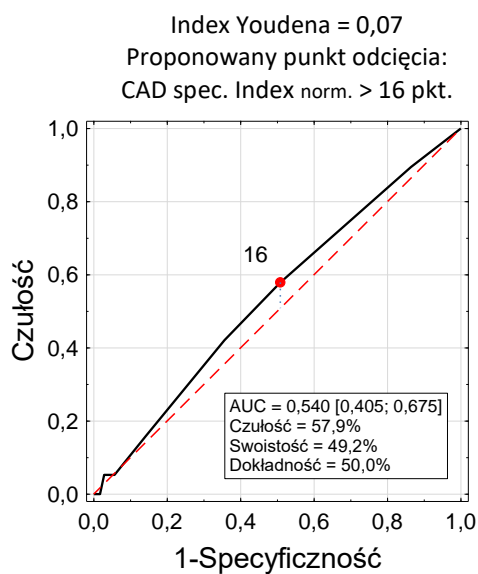
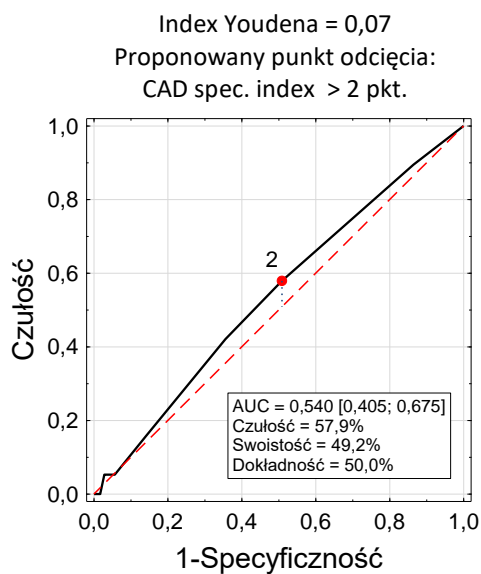
Rycina 27. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny GRACE i GRACE_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.



Rycina 28. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny TFI i TFI_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.



Rycina 29. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny MMSE i MMSE_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.



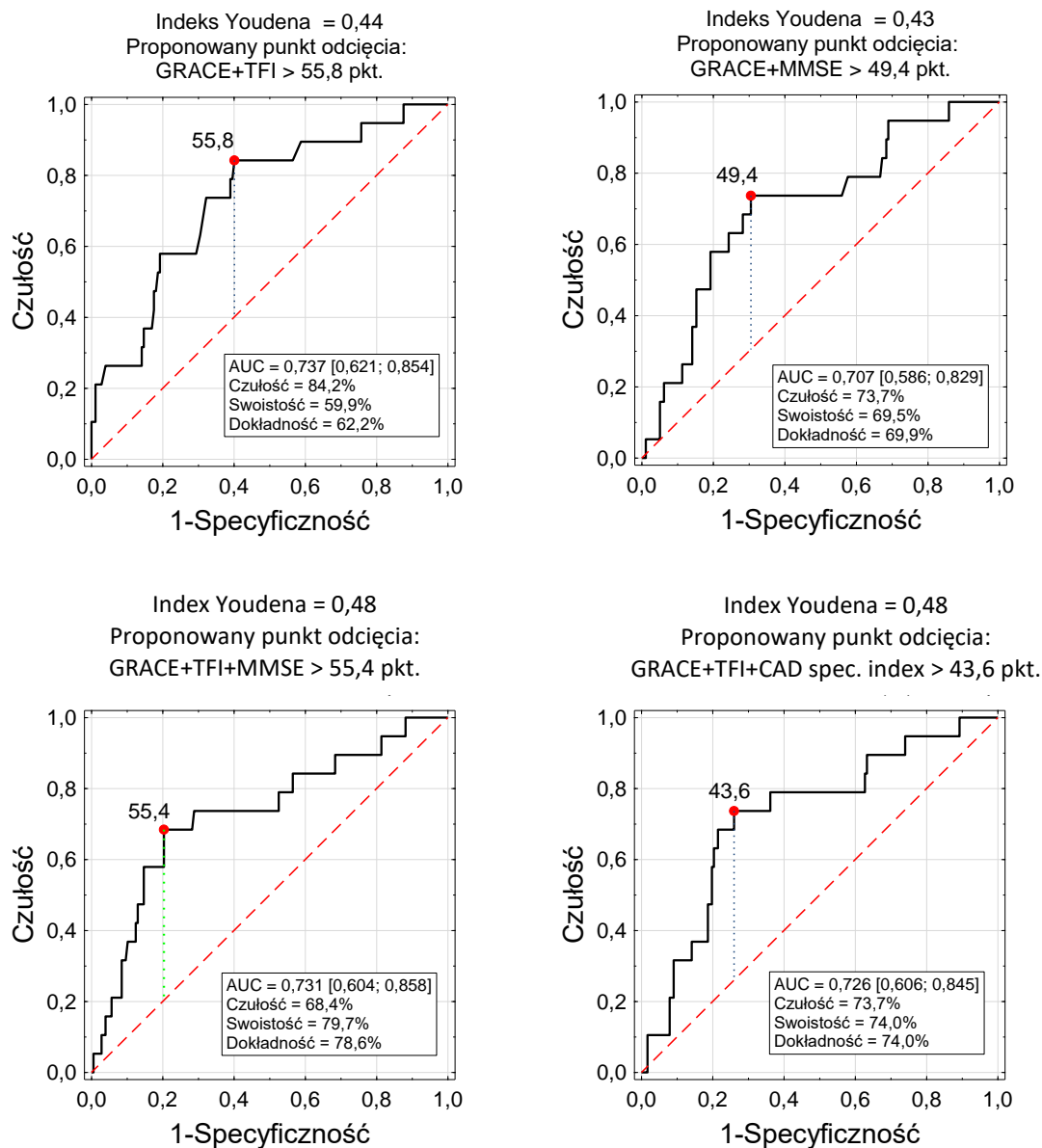
Rycina 30. Krzywe ROC dla oceny 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie oceny CAD specific index i CAD specific index_{norm.}, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia.

Jak widać na ryc. 30 znaczenie prognostyczne chorób współistniejących oceniane CAD specific index jest nieistotne. Dolna granica przedziału ufności dla pola powierzchni krzywej ROC (AUC) jest mniejsze niż 0,5, co oznacza brak zdolności predykcyjnej wskaźnika specyficznego dla CAD.

Dokładność prognoz wystąpienia zgonu mierzono polem AUC. AUC między 0,7 a 0,8 uznaje się za dopuszczalne, między 0,8 a 0,9 za doskonałe, a AUC powyżej 0,9 - za znakomite.

W analizie krzywych ROC jako kryterium wyboru optymalnego punktu (punktów) odcięcia przyjęto wskaźnik Youdena: $J = (\text{czułość} + \text{swoistość} - 1)$.

Poszczególne znormalizowane czynniki oceny ryzyka zgonu można łączyć (obliczać dla nich wartości średnie) i ustalać dla nich wartości progowe. Wartości odcinające dla każdego z czterech analizowanych parametrów osobno oraz dla ich kombinacji zamieszczono w tabeli 39.



Rycina 31. Krzywe ROC dla oceny ryzyka 6-miesięcznej śmiertelności na podstawie kombinacji oceny GRACE, TFI, MMSE i CAD specific index, pola pod krzywą (AUC) oraz czułość, swoistość i dokładność dla proponowanych punktów odcięcia

Tabela 37. Wyniki analizy krzywych ROC dla czynników ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej.

Czynnik ryzyka zgonu	Cut off	Sens.	Spec.	Acc.	AUC (95% CI)
GRACE	>124	0,895	0,469	0,510	0,713 (0,608-0,818)
GRACE norm.	>55	0,895	0,469	0,510	0,713 (0,608-0,818)
TFI	>8	0,737	0,627	0,638	0,711 (0,585-0,836)
TFI norm.	>57	0,737	0,627	0,638	0,711 (0,585-0,836)
MMSE	<24	0,650	0,684	0,653	0,658 (0,519-0,797)
MMSE norm.*	>57	0,650	0,684	0,653	0,658 (0,519-0,797)
CAD specific index	>2	0,579	0,492	0,500	0,540 (0,405-0,675)
CAD specific index norm.	>16	0,579	0,492	0,500	0,540 (0,405-0,675)
GRACE+TFI norm	>55,8	0,842	0,599	0,622	0,737 (0,621-0,854)
GRACE+MMSE norm.	>49,4	0,737	0,695	0,699	0,707 (0,586-0,829)
GRACE+TFI+MMSE norm.	>55,4	0,684	0,797	0,786	0,731 (0,604-0,858)
GRACE+TFI+MMSE+CAD s.i. norm.	>43,6	0,737	0,740	0,740	0,726 (0,606-0,845)

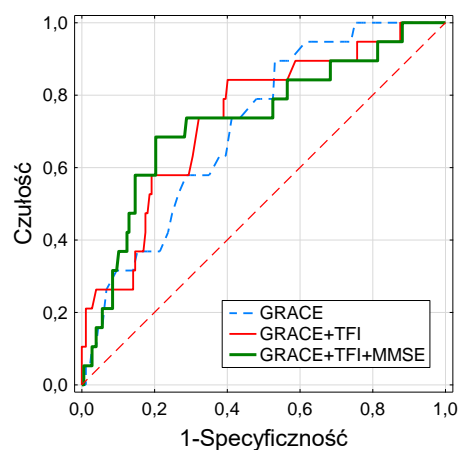
* zmieniono kierunek (większa liczba punktów odpowiada większemu ryzyku zgonu),
Sens. – czułość, Spec. – swoistość, Acc. – dokładność, AUC – pole powierzchni pod krzywą ROC

W tabeli 37 przedstawiono wyniki analizy krzywych ROC dla czynników ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej. Najlepsze zdolności prognostyczne ma test oparty na ocenach GRACE i TFI (AUC = 0,737), najlepszą czułość test oparty na ocenie GRACE (Sens. = 0,895), ale ma on słabą swoistość (Spec. = 0,469). Największą dokładność uzyskano opierając się na teście uwzględniającym oceny GRACE, TFI i MMSE (Acc. = 0,786). Test ten wykazuje również największą swoistość. W praktyce klinicznej często wykonuje się dwa różne testy jeden po drugim – pierwszy o dużej czułości celem wykrycia potencjalnych przypadków ryzyka zgonu i drugi o dużej swoistości – celem potwierdzenia ryzyka zgonu.

Porównania różnic między AUC tych trzech testów (tabela 38) nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

Tabela 38. Wyniki analizy krzywych ROC dla czynników ryzyka zgonu w obserwacji 6 – miesięcznej c.d.

	GRACE	GRACE+TFI	Różnica pól	p
AUC	0,7126	0,7373	0,0247	0,4547
	GRACE	GRACE+TFI+MMSE	Różnica pól	p
AUC	0,7126	0,7312	0,0186	0,6971
	GRACE+TFI	GRACE+TFI+MMSE	Różnica pól	p
AUC	0,7373	0,7312	0,0061	00,8190



Rycina 32. Krzywe ROC dla oceny ryzyka 6 – miesięcznej śmiertelności na podstawie trzech testów

Tabela 39. Liczba (odsetek) pacjentów w podgrupach różniących się statusem przeżycia i wynikami testów oraz poziomy istotności testu niezależności i ryzyka względne z 95% przedziałami ufności

Test	Zgon		Przeżycie		<i>p</i>	RR (95% CI)
	<i>N</i> = 19		<i>N</i> = 177			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
GRACE 6m > 124 pkt.	17	89,5	94	53,1	0,003	6,51 (1,46-28,9)
GRACE+TFI > 55,8 pkt.	16	84,2	71	40,1	<0,001	7,02 (1,99-24,7)
GRACE+TFI+MMSE > 55,4 pkt.	13	68,4	36	20,3	<0,001	6,50 (2,34-18,0)

W grupie pacjentów z wynikiem GRACE > 124 pkt. ryzyko względne zgonu w przebiegu 6 miesięcy jest sześć i pół razy większe niż u pacjentów z oceną GRACE ≤ 124 pkt. (RR = 6,51). Lepsze prognozy daje test oparty na unormowanych ocenach GRACE i TFI. U pacjentów z wynikiem > 55,8 pkt. ryzyko zgonu jest siedem razy większe (RR = 7,02).

V. DYSKUSJA

V.1. Wprowadzenie

Wraz ze starzeniem się populacji w krajach rozwiniętych wzrasta populacja osób starszych z ostrym zespołem wieńcowym, co trzeci pacjent przyjmowany do szpitala z tym rozpoznaniem jest w wieku > 75 lat [4]. Stwarza to wyzwanie dla kardiologów, ponieważ w tej grupie wiekowej częściej występuje wielochorobowość oraz inne elementy zespołu geriatrycznego, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych i zespół kruchości, które, niezależnie od wieku, są uznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań i gorszego rokowania w ostrych zespołach wieńcowych [16] [125].

Rekomendacje ESC w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych nie zalecają odrębnego postępowania u osób starszych. Wytyczne dotyczące STEMI wskazują, że leczenie reperfuzyjne jest zalecane niezależnie od wieku [49]. W wytycznych dotyczących NSTEMI zaleca się stosowanie tych samych strategii diagnostycznych i terapeutycznych, w tym interwencyjnych u starszych pacjentów jak u młodszych (klasa I poziom B) [6].

Autorzy akcentują jednak zasadność pogłębionej oceny m.in. ryzyka związanego z niedokrwieniem, powikłaniami krwotocznymi, oczekiwanym czasem przeżycia oraz oceną geriatryczną w celu właściwego wyboru terapii [6].

Objawy ostrego zespołu wieńcowego u osób starszych częściej są nietypowe, a interpretacja zapisu ekg jest utrudniona (ze względu na częstsze występowanie bloku odnogi p. Hissa, rytmu ze stymulatora, obecności cech martwicy po przebytych w przeszłości incydentach wieńcowych). Pacjenci w tej grupie wiekowej później i rzadziej poddawani są strategii inwazyjnej [9]. Grupa ta nie jest dostatecznie reprezentowana w badaniach klinicznych [7] [8]. W ostatnich latach w związku z upowszechnieniem leków p/łytkowych nowej generacji wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych u osób w wieku podeszłym, z drugiej strony upowszechnienie stosowania dostępu promieniowego redukuje ilość miejscowych powikłań krwotocznych [55].

Dane z piśmiennictwa w zdecydowanej większości wskazują na korzyści płynące ze stosowania strategii inwazyjnej, aczkolwiek można znaleźć prace, które tych korzyści nie wykazują. W The Italian ACS Study, którego wyniki opublikowano w 2012 roku, badano korzyści z zastosowania wstępnej strategii inwazyjnej w porównaniu do wstępnej strategii zachowawczej w populacji 313 osób starszych (w wieku > 75 lat; średnia 82 lata) w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Za pierwotny punkt

końcowy uznano wystąpienie zgonu, zawału serca, udaru lub ciężkiego krwawienia. W grupie leczonej zachowawczo (n = 159) punkt końcowy występował częściej niż w grupie leczonej interwencyjnie (n = 154) - 34,6% vs 27,9%, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p = 0.260). Co ważne, do ciężkich krwawień dochodziło rzadziej (0,6% w grupie leczonej zachowawczo vs 1,3% w grupie leczonej interwencyjnie), przy czym stosowanie antykoagulacji było jednym z kryteriów wyłączenia z badania [7].

W opublikowanym w 2016 roku norweskim badaniu randomizowanym After Eighty, w 18 - miesięcznej obserwacji 457 pacjentów w wieku powyżej 80 lat z rozpoznaniem NSTEMI, wykazano, że zastosowanie strategii inwazyjnej wiązało się z redukcją o 47% pierwotnego punktu końcowego (HR 0,53, 95% CI 0.41 – 0.69; p = 0001) definiowanego jako wystąpienie zawału serca, udaru mózgu, zgonu lub konieczności pilnej rewaskularyzacji, przy czym korzyści były niższe u pacjentów > 85 r.ż. Co istotne, nie notowano istotnych różnic między grupami w aspekcie powikłań krwotocznych [126].

Podobnie w opublikowanym w 2020 roku przez Amita Kaurę i wsp. badaniu obserwacyjnym SENIOR-NSTEMI, które objęło 1976 pacjentów w wieku powyżej 80 lat, wykazano, że rewaskularyzacja przeprowadzona w ciągu 72 godzin wiązała się z 32% redukcją śmiertelności całkowitej (HR 0,68; 95% CI 0.55 – 0.84) [127].

Stratyfikacja ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych ma zasadnicze znaczenie w planowaniu opieki medycznej. W grupie pacjentów z NSTEMI należy indywidualnie rozważać ryzyko niedokrwienia, powikłań krwotocznych oraz wpływu chorób współistniejących [4].

Wiek jako jeden z najsilniejszych predyktorów gorszego rokowania jest stosowany w większości skal ryzyka. Wiadomo, że wiek metrykalny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu pacjenta. Wiek biologiczny intuicyjnie wydaje się być dokładniejszym parametrem. Koncepcja zespołu kruchości ma przybliżać do określenia wieku biologicznego i wraz z innymi elementami zespołu geriatrycznego, takimi jak wielochorobowość, czy zaburzenia funkcji poznawczych służyć dokładniejszej ocenie kondycji pacjenta.

W literaturze jest wciąż niewiele prac opisujących współwystępowanie wyżej wymienionych elementów zespołu geriatrycznego i ich wpływu na rokowanie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w wieku podeszłym.

V.2. Zespół kruchości

Zespół kruchości jest definiowany jako wielowymiarowy i wieloukładowy stan charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw funkcjonalnych organizmu oraz zwiększeniem podatności na stres i ostre zdarzenia niepożądane, co prowadzi do szybszego i głębszego naruszenia homeostazy. Pomimo, że zagadnienie zespołu kruchości jest eksplorowane od blisko 4 dekad i w tym czasie powstało wiele narzędzi do jego oceny, dotychczas nie ustalono złotego standardu. Istnieją trzy główne modele zespołu kruchości: model fenotypowy, model kumulowanego deficytu i model wielowymiarowy.

Nie jest do końca jasne jakim narzędziem należy się posłużyć w ocenie zespołu kruchości. Bez wątplenia należy wziąć pod uwagę stan pacjenta. Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym są grupą specyficzną, u której narzędzia zakładające pomiar wydolności fizycznej nie są zalecane, bezpieczniejsze jest użycie narzędzi bazujących na wywiadzie / wypełnieniu ankiety. Szczególnie w przypadku, gdy ocena miałaby być przeprowadzona w pierwszych godzinach, a jej wynik miałby wpływać na dalsze decyzje terapeutyczne. Częstość występowania zespołu kruchości różni się w zależności od użytego narzędzia i badanej populacji, co utrudnia porównywanie wyników badań i interpretację meta-analiz.

W badaniu własnym zastosowałem skalę TFI (Tilburg Frailty Indicator) oceniającą zespół kruchości w modelu wielowymiarowym, bazującą na wypełnieniu ankiety, bez konieczności wykonywania pomiaru wydolności fizycznej. Zespół kruchości wystąpił u 69,9% pacjentów z grupy badanej, średnia ilość punktów w skali TFI wyniosła $6,7 \pm 2,9$. U 42,3% rozpoznano zespół kruchości łagodny (TFI 5-8 pkt.), a u 27,6% zespół kruchości umiarkowany lub ciężki (TFI 9-15 pkt.). Pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości byli istotnie starsi ($76,9 \pm 7,9$ vs $69,5 \pm 5,44$; $p < 0,001$), istotnie częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze (77,4% vs 61,0%; $p < 0,03$). Santos-Eggimann i wsp. w oparciu o kryteria oceny zespołu kruchości Fried, przedstawili dane rejestru Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE), łącznie 18227 osób w wieku 50 lat i powyżej z 10 krajów europejskich. W subpopulacji w wieku podeszłym zespół kruchości wystąpił u 17% [83].

R.M. Collard w przeglądzie systematycznym 21 badań zaczerpniętych z bazy Pubmed, które objęły łącznie 61500 pacjentów wieku 65 lat i powyżej wykazała znaczne różnice w częstości występowania FS (od 4,0% do 59,1%). Średnio FS stwierdzono u 10,7%. Różnice wynikały m.in. z użycia różnych narzędzi do oceny FS. Zespół kruchości częściej stwierdzano u kobiet niż u mężczyzn (9,6% vs 5,2%) [82].

U pacjentów z chorobami układu krążenia zespół kruchości występuje 3 – krotnie częściej [89]. M. Singh i wsp. ocenili, że wśród pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym rozpowszechnienie zespołu kruchości (wg kryteriów Fried) wynosi 18,6% w grupie powyżej 65 roku życia [128]. Owen Bebb i wsp. porównał wyniki z 10 publikacji (łącznie 8773 pacjentów) badających zespół kruchości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Zespół kruchości stwierdzono średnio u 31,5% (4,7% - 82,4%) [129], najniższe rozpowszechnienie zespołu kruchości zanotowano w subpopulacji badania Trilogy ACS [130] (4,7%, do identyfikacji FS użyto kryteriów Fried), najwyższe rozpowszechnienie w pracy M. Lisiak i wsp. [131] (82,4%, użyto skali TFI).

W mojej pracy strategię inwazyjną w grupie z zespołem kruchości stosowano rzadziej, ale różnica nie była istotna statystycznie (88,4% vs 89,8%; $p = 0,950$), warto zaznaczyć, że w momencie podejmowania decyzji o sposobie leczenia OZW status kruchości zazwyczaj był nieznany (oceniało się od 3. doby hospitalizacji). W pracy Salinasa stwierdzono podobne zależności; pacjenci z rozpoznaniem zespołu kruchości byli starsi, bardziej obciążeni chorobami współistniejącymi i osiągnęli wyższy wynik w skali CRUSADE, natomiast mniej chętnie stosowano u nich strategię inwazyjną i inhibitory receptora P2Y₁₂ [132].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że strategia inwazyjna u pacjentów z zespołem kruchości i ostrym zespołem wieńcowym jest implementowana rzadziej. Owen Bebb w przeglądzie literatury z 2018 roku [129] przytacza wyniki z sześciu prac. W pięciu z nich strategię interwencyjną u pacjentów z zespołem kruchości wybierano rzadziej, a różnice były istotne statystycznie [133] [134] [135] [136] [137]. W jednej z prac – oceniającej subpopulację z FS w badaniu randomizowanym Trilogy ACS – istotnych różnic nie stwierdzono. (FS 53,2% vs 48,2% non-FS) [130].

Częstszy wybór strategii zachowawczej można tłumaczyć większą predyspozycją do rozwijania powikłań, jakkolwiek nie ma silnych dowodów dla takiego założenia. Tym niemniej pacjenci z zespołem kruchości zazwyczaj są starsi, mają więcej chorób współistniejących, częściej stwierdza się u nich wielonaczyniową chorobę wieńcową [128].

V.3. Zaburzenia funkcji poznawczych

Częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych rośnie z wiekiem [103] oraz po przebyciu udaru mózgu. Dane epidemiologiczne wskazują także na związek między chorobą wieńcową a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych (ang. Cognitive Impairment, CI).

[13]. Xie i wsp. badali funkcje poznawcze w populacji 7888 pacjentów w wieku powyżej 50 lat (średnio 62,1 lat), bez przebytego udaru mózgu i wstępnie bez choroby wieńcowej. W trakcie obserwacji (mediana 12 lat) u części pacjentów doszło do manifestacji choroby wieńcowej i w grupie tej obserwowano przyspieszone tempo pogorszenia funkcji poznawczych (najszybsze w przypadku przebycia zawału serca) [138].

Volonghi ze wsp. porównali 3 grupy pacjentów po przebyciu incydentu sercowo – naczyniowego; grupę 216 pacjentów po przebyłym ostrym zespole wieńcowym (STEMI, NSTEMI, UA), grupę 182 pacjentów po przebyłym TIA (transient ischemic attack) i grupę 216 pacjentów po przebyłym udarze mózgu (minor stroke, NIHSS \leq 3); łącznie 614 pacjentów. Funkcje poznawcze oceniano po 1 roku (użyto skal MMSE i TICSm) oraz po 5 latach (użyto skal MMSE i MoCA). We wnioskach autorzy wskazują, że w obserwacji rocznej ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym jest większe niż po przebyłym TIA jak i po przebyciu udaru mózgu. W obserwacji 5 – letniej ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym jest większe niż po przebyciu TIA i podobne jak po przebyciu udaru mózgu [139].

Należy zaznaczyć, że obecność zaburzeń funkcji poznawczych może wielorako wpływać na losy pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym. Może osłabiać percepcję objawów i wydłużać przedszpitalne opóźnienie w przypadku STEMI. Może osłabiać współpracę (adherence) i wpływać negatywnie na postępowanie zgodnie z zaleceniami (compliance), w tym istotnych w prewencji wtórnej zaleceń zmiany stylu życia (np. zaprzestania palenia tytoniu).

W piśmiennictwie dostępnym jest niewiele prac oceniających funkcje poznawcze u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W przeglądzie systematycznym E. Zhao i wsp. z 2019 roku w łącznej próbie 6457 pacjentów rozpowszechnienie zaburzeń funkcji poznawczych wykazywało znaczne różnice i wynosiło od 9% do 85% [140].

W moim materiale zaburzenia funkcji poznawczych oceniono za pomocą skali MMSE. Zaburzenia funkcji poznawczych wystąpiły łącznie u 64,3% pacjentów. Chorzy ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MMSE < 27 pkt.) byli istotnie starsi ($76,9 \pm 8,6$ vs $68,5 \pm 7,4$; $p < 0,001$), częściej występowało wśród nich nadciśnienie tętnicze ($78,6\%$ vs $61,4\%$; $p = 0,016$), stan po przebyłym CABG ($3,2\%$ vs $1,4\%$; $p = 0,001$), charakteryzowali się niższą frakcją wyrzutu lewej komory ($44,2\%$ vs $47,2\%$; $p = 0,044$)

19 pacjentów w całej grupie badanej (9,7%) raportowało przebycie udaru mózgu w przeszłości. Średnia punktów MMSE w tej podgrupie wyniosła $23 \pm 4,4$ vs $24,4 \pm 4,2$ w grupie, która nie raportowała przebycia udaru mózgu w przeszłości; $p = 0,19$ - obie grupy nie różniły

się istotnie statystycznie stopniem zaburzenia funkcji poznawczych. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w opóźnieniu przedszpitalnym w podgrupie pacjentów ze STEMI. Opóźnienie do 6 godzin wystąpiło u 13,1% pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i u 78,4% pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych ($p < 0,001$), opóźnienie od 6 do 12 godzin stwierdzono u 80,3% pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i u 13,5% pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych ($p < 0,001$).

V.4. Współistnienie zaburzeń funkcji poznawczych i zespołu kruchości – „Cognitive Frailty”

Koncepcja łączenia zaburzeń funkcji poznawczych i zespołu kruchości wydaje się bardzo atrakcyjna. Część narzędzi do oceny zespołu kruchości ogranicza się do oceny zaburzeń w aspekcie wydolności fizycznej. Jeżeli zaburzenia funkcji poznawczych potraktujemy jako swoisty zespół kruchości mózgu, dopiero rozpatrując oba zaburzenia łącznie otrzymamy pełny obraz stanu organizmu.

Związek zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych potwierdzono w pracy Borgesa i wsp., w której podano ocenę wyniki 6 badań (3 z Europy, 2 z Ameryki Płn. I 1 z Azji). Łącznie oceniano 14657 pacjentów (u 936 stwierdzono FS), średni wiek wyniósł 73,3 lata, średni okres obserwacji 5,33 lat [141]. Autorzy zwracają uwagę, że u pacjentów z zespołem kruchości istnieje większe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, zwłaszcza demencji typu naczyniowego (Vascular Dementia) [142] [143] [144]. W pracy Esteban – Cornejo i wsp. oceniano rokowniczy wpływ współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych w obserwacji długoterminowej (mediana 14 lat) w grupie 3677 pacjentów (diagnostyki kardiologicznej nie przeprowadzono). Cognitive Frailty oceniono za pomocą skal FRAIL (uzyskanie 3 lub więcej punktów wiązało się z rozpoznaniem zespołu kruchości) i MMSE (uzyskanie 25 lub mniej punktów wiązało się z rozpoznaniem MCI). Dowiedziono, że obecność CF wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (HR 1,69; 95% CI, 1,43-2,01). Autorzy we wnioskach podkreślają rolę aktywności fizycznej w grupie pacjentów z cognitive frailty. Aktywny tryb życia wiązał się ze zmniejszeniem śmiertelności o 36%. Cognitive Frailty połączone z brakiem aktywności fizycznej niosło najwyższe ryzyko zgonu (HR 2,13; 95% CI 1,73-2,61) [16]. W badaniu Alibertiego i wsp. [15] w populacji 7338 osób w wieku podeszłym, żyjących samodzielnie (diagnostyki kardiologicznej nie przeprowadzono) łagodne zaburzenia funkcji poznawczych w obserwacji odległej (średnio 6,7

lat) wykazały wartość predykcyjną w szacowaniu śmiertelności zarówno rozpatrywane osobno, jak i łącznie z zespołem kruchości, a dodanie oceny funkcji poznawczych do zespołu kruchości powodowało istotny wzrost dokładności w identyfikowaniu pacjentów zagrożonych zgonem w tej populacji. W moim materiale do oceny „Cognitive Frailty” użyto skal TFI oraz MMSE. W grupie pacjentów z zespołem kruchości w porównaniu do grupy bez zespołu kruchości zaburzenia funkcji poznawczych diagnozowano częściej (78,1% vs 32,3%, $p < 0,001$). Częściej również występowało otępienie (49,6% vs 11,9% , $p < 0,001$). Zanotowano również silną korelację między nasileniem zespołu kruchości, a upośledzeniem funkcji poznawczych; nasileniu zespołu kruchości o 1 punkt w skali TFI towarzyszył spadek punktacji MMSE średnio o 0,85 pkt. Podobną zależność opisał J. Sanchis i wsp. Zespół kruchości obok wieku i płci żeńskiej wykazywał związek z upośledzeniem funkcji poznawczych [14]. W badaniu własnym pacjenci, u których stwierdzono CF, byli istotnie starsi ($p < 0,001$), częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze ($p = 0,001$), rzadziej nikotynizm ($p = 0,02$). Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w opóźnieniu przedszpitalnym w podgrupie pacjentów ze STEMI. Opóźnienie do 6 godzin wystąpiło u 7,7% pacjentów z „Cognitive Frailty” i u 71,7% pacjentów bez tego zaburzenia ($p = 0,001$), opóźnienie od 6 do 12 godzin stwierdzono 82,7% pacjentów z CF i u 23,9% pacjentów bez tego zaburzenia ($p = 0,001$). Pacjenci z „Cognitive Frailty” wymagali istotnie dłuższej hospitalizacji ($10,2 \pm 5,0$ dni vs $8,2 \pm 3,9$ dni; $p = 0,003$).

V.5. Wielochorobowość

Kolejnym elementem zespołu geriatrycznego jest wielochorobowość, którą definiuje się jako współwystępowanie co najmniej 2 chorób przewlekłych. Wielochorobowość narasta wraz z wiekiem [17], częściej występuje u pacjentów z chorobami sercowo – naczyniowymi [18].

Spośród narzędzi służących do oceny wielochorobowości najchętniej używana jest skala Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI) wprowadzona w 1984 roku. Stworzono ją na bazie pacjentów internistyczno – nefrologicznych w celu przewidywania rocznej śmiertelności. Ocenie podlega 19 parametrów. Wskazuje się na ograniczenia CCI w zastosowaniu u pacjentów kardiologicznych [19].

Użyty w niniejszej pracy Coronary Artery Specific Index (CAD specific index) został stworzony na bazie CCI. Powstała prostsza w użyciu skala składająca się z 10 parametrów o

porównywalnej do skali Charlson skuteczności przewidywania ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej [119].

W pracy Nuneza i wsp. W populacji 270 pacjentów w wieku podeszłym z NSTEMI-ACS średnia punktacja w skali CCI wyniosła 2 [145]. W pracy Rittgera i wsp. wśród nieco starszych pacjentów z NSTEMI-ACS (w wieku powyżej 75 lat) średnia punktacja wg CCI wyniosła 3,1 [146]. W pracy Singha i wsp., w której wielochorobowość w populacji 7695 pacjentów oceniano za pomocą użytej przez mnie skali CAD specific index, 46% z badanych uzyskało 0 lub 1 punkt, 30% uzyskało 2 lub 3 punkty i 23% uzyskało 4 lub więcej punktów [147].

W niniejszej pracy wyniki były podobne: 48,5% pacjentów uzyskało 0-1 punktów, 37,2% uzyskało 2 lub 3 punkty, a 14% uzyskało 4 i więcej punktów. Średnia wartość CAD specific index wyniosła $2,1 \pm 1,9$ pkt.

Warto zwrócić uwagę, że indeks wielochorobowości CAD nie różnił się w zależności od występowania zespołu kruchości ($1,8 \pm 1,3$ vs $2,2 \pm 2,1$, $p = 0,492$) i w zależności od występowania zaburzeń funkcji poznawczych ($1,78 \pm 1,44$ vs $2,25 \pm 2,05$, $p = 0,19$). Nie zanotowano także istotnych korelacji pomiędzy nasileniem zespołu kruchości (TFI), a wskaźnikiem wielochorobowości ($p > 0,05$). Stwierdzono natomiast korelację między nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE), a wskaźnikiem wielochorobowości ($p = 0,01$).

V.6. Wpływ elementów zespołu geriatrycznego na powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).

Harald Rittger i wsp. [146] oceniali wpływ elementów zespołu geriatrycznego na wybór strategii leczenia pacjentów w wieku podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. W tym jednośrodkowym badaniu prześledzono losy 106 chorych w wieku > 75 r.ż. w obserwacji wewnątrzszpitalnej. Średni wiek wyniósł 81,9 lat. Grupa 68 pacjentów (64%) była leczona interwencyjnie, a grupa 38 pacjentów (36%) zachowawczo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu złożonego punktu końcowego, który zdefiniowano jako zgon lub ponowny zawał serca lub krwawienie. (w grupie leczonej interwencyjnie wystąpił u 10,3%, w grupie leczonej zachowawczo 5,3%; $p = 0,373$). W analizie regresji logistycznej jedynie wiek okazał się pojedynczym predyktorem wyboru strategii zachowawczej. Jednak pomimo, że poszczególne testy oceny geriatrycznej nie wykazały mocy predykcyjnej dla wyboru strategii, to ich kombinacja taką moc osiągnęła.

Wynik ten wskazuje na potencjalne korzyści płynące z kompleksowej oceny zespołu geriatrycznego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

V.6.1. Zespół kruchości a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).

W moim materiale powikłania wewnątrzszpitalne ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z zespołem kruchości (61% vs 25,4%; $p < 0,001$) niezależnie od stopnia jego zaawansowania. Analizując oddzielnie występowanie poszczególnych powikłań, należy zaznaczyć, że jedynie wydłużoną hospitalizację rejestrowano istotnie częściej (FS 10,3 +/- 4,9 d vs non-FS 7,3 +/- 3,1 d; $p < 0,001$). Związek zespołu kruchości z wydłużoną hospitalizacją jest często opisywany. U Eckerstada i wsp. w pracy z 2011, w której analizowano 307 pacjentów w wieku 75 lat i starszych z NSTEMI zespół kruchości stwierdzono u 48,5% - użyto skali CFS. W grupie FS średni czas hospitalizacji był istotnie wydłużony (13,4 d vs 7,5 d; $p \leq 0,001$) [133]. W pracy Atula Ananda i wsp. badano populację 198 chorych w wieku 65 lat i starszych, z zawałem serca t. 1, zespół kruchości oceniono za pomocą skali CFS. Czas hospitalizacji pacjentów z zespołem kruchości był również istotnie dłuższy (11 vs 4 dni; $p < 0,001$) [148]. Podobnie Michelle M. Graham na podstawie obserwacji 183 pacjentów, w wieku 65 lat i powyżej, z ostrym zespołem wieńcowym, wykazała, że długość hospitalizacji rosła wraz z nasileniem zespołu kruchości, który oceniono za pomocą skali EFS (EFS 0-3: śr. 7 d, EFS 4-6 śr. 9,7 d, EFS ≥ 7 śr. 12,7 d; $p = 0,03$) [137].

W moim materiale na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie więcej niż 5 punktów w skali TFI wiązało się z 84,8% czułością i 45,4% specyficzną wystąpienia powikłania wewnątrzszpitalnego. $AUC = 0,685$ [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 wynikiem TFI ≤ 5 pkt; $p = 0,001$). W badaniach własnych zarówno w analizie 1-czynnikowej jak i wieloczynnikowej wynik TFI > 5 punktów, a także obniżona frakcja wyrzutu lewej komory (EF $< 38\%$) okazały się być czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych. Wartość predykcyjna skali TFI dla wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych ($AUC 0,685$) była istotnie wyższa od wartości predykcyjnej CAD specific index ($AUC = 0,575$), $P_{TFI-CAD} < 0,001$.

W dostępnej literaturze najwięcej miejsca poświęcono powikłaniom krwotocznym, a wyniki są niejednoznaczne. Wg danych z ACTION Registry spośród 129330 pacjentów w wieku 65 lat i starszych z rozpoznaniem zawału serca, leczonych w latach 2015-2016 w USA,

zespół kruchości rozpoznano u 16,4% i predysponował on do wystąpienia dużych krwawień w obserwacji wewnątrzszpitalnej, a częstość krwawień korelowała dodatnio z nasileniem kruchości. (w grupie non-FS 6,5%, w grupie z zespołem kruchości łagodnym 9,4% , w grupie z umiarkowanym lub ciężkim zespołem kruchości 9,9%; $p < 0,001$) [149]. W pracy Alonso Salinasa i wsp. w grupie 190 pacjentów w wieku ≥ 75 z ostrym zespołem wieńcowym (zawałem serca t. 1) w obserwacji 30 dniowej FS był niezależnym markerem dużych krwawień, co przekładało się na istotny wzrost śmiertelności w obserwacji 1 – miesięcznej [150]. Analizując dane z rejestru LONGEVO-SCA (532 pacjentów wieku ≥ 80 lat z NSTEMI, follow-up 6 m-cy, u 78% zastosowano strategię inwazyjną) zespół kruchości nie okazał się predyktorem dużych krwawień w obserwacji wewnątrzszpitalnej. Spośród elementów oceny geriatrycznej jedynie wielochorobowość (oceniona wg Charlson Index) była niezależnie powiązana z dużymi krwawieniami (OR 1,23; $p=0,021$), a dodanie CCI do skali CRUSADE nieznacznie poprawiło wartość predykcyjną tej ostatniej (AUC 0,68 vs 0,64) [151]. W metaanalizie Qingyu Dou porównał dane z 6 publikacji. Stwierdził, że zespół kruchości w ostrym zespole wieńcowym istotnie zwiększał ryzyko dużych krwawień w obserwacji wewnątrzszpitalnej [11].

W moim badaniu nie wykazano istotnego wpływu zespołu kruchości na występowanie krwawień wewnątrzszpitalnych ($p = 0,181$)

Sujino ocenił rokowniczy wpływ zespołu kruchości, hypoalbuminemii i BMI u 62 pacjentów w wieku podeszłym (≥ 85 lat) ze STEMI. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zespół kruchości (CFS ≥ 6 pkt.) był niezależnym predyktorem śmiertelności wewnątrzszpitalnej [152]. W pracy Alonso z 2016 roku badano grupę 202 pacjentów w wieku ≥ 75 lat z zawałem serca t. 1. Zespół kruchości wg skali SHARE-FI rozpoznano u 35,1%. Pierwotny punkt końcowy definiowany jako zgon wystąpił częściej w grupie pacjentów FS (8,5% vs 0,8% non-FS), a różnica była istotna statystycznie ($p = 0,004$). W analizie wieloczynnikowej zespół kruchości okazał się niezależnym predyktorem wystąpienia MACCE definiowanego jako udaru mózgu, zawału serca lub zgonu (OR 7,13; CI 95% 1,43 – 35,42) [136].

W mojej pracy nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy grupami pacjentów różniących się występowaniem zespołu kruchości ($p = 1,0$).

V.6.2. Zaburzenia funkcji poznawczych a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne).

W moim materiale grupy pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i bez zaburzeń nie różniły się istotnie pod względem występowania powikłań wewnątrzszpitalnych (53,9% vs 44,3%; $p = 0,25$). Istotne różnice ujawniały się dopiero wraz z nasileniem CI. W grupie pacjentów z otępieniem powikłania wewnątrzszpitalne występowały istotnie częściej w stosunku do grupy chorych bez zaburzeń funkcji poznawczych (62,7% vs 44,3%; $p = 0,04$) oraz grupy chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (62,7% vs 41,2% $p = 0,03$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy grupami. ($p = 0,27$). Na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie mniej niż 22 punkty w skali MMSE stanowiło niezależny predyktor powikłań wewnątrzszpitalnych. Wiązało się z 41,4% czułością i 79,4 % specyficznością ich wystąpienia, $AUC = 0,618 [0,540 - 0,697]$. W analizie jednoczynnikowej oraz analizie wieloczynnikowej logistycznej uzyskanie < 22 pkt. w skali MMSE stanowiło predyktor wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych.

W piśmiennictwie są pojedyncze prace opisujące wpływ zaburzeń funkcji poznawczych na przebieg wewnątrzszpitalny ostrych zespołów wieńcowych. Bagai i wsp. stwierdzili, że pacjenci z NSTEMI i upośledzeniem funkcji poznawczych istotnie rzadziej leczeni są interwencyjnie, podobna zależność nie występowała u pacjentów ze STEMI. W obu grupach wraz z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych rosła śmiertelność wewnątrzszpitalna [153].

V.6.3. „Cognitive Frailty” a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne)

Analizując wpływ współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych „Cognitive Frailty” na powikłania wewnątrzszpitalne w materiale własnym stwierdzono, że w grupie 107 pacjentów prezentujących oba zaburzenia wydłużona hospitalizacja oraz powikłania wewnątrzszpitalne ogółem występowały częściej, a różnica była istotna statystycznie. ($p < 0,01$ i $p < 0,001$). CF było predyktorem powikłań wewnątrzszpitalnych w analizie jednoczynnikowej. Nie stwierdzono istotnego wpływu „Cognitive Frailty” na śmiertelność wewnątrzszpitalną ($p = 0,55$).

W piśmiennictwie nie znaleziono prac opisujących wpływ CF na przebieg hospitalizacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

V.6.4. Wielochorobowość a powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne)

Nieliczne dane z piśmiennictwa wskazują na związek między wielochorobowością a gorszymi wynikami leczenia ostrych zespołów wieńcowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej. F. Zhang i wsp. analizując dane ponad 6,5 miliona pacjentów z National Inpatient Sample z USA wykazali, że wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wraz z nasileniem wielochorobowości istotnie wzrasta ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych jak zgon, duże krwawienie, ponowny zawał serca, udar mózgu [154]. M. Singh i wsp. wykazali związek pomiędzy częstszym występowaniem powikłań wewnątrzszpitalnych (MACE definiowanego jako wystąpienie zgonu, zawału serca, udaru mózgu lub TIA, konieczności wykonania ratunkowego zabiegu CABG), a wyższym wynikiem CAD specific index. Należy zastrzec, że grupa badana składała się z 7659 pacjentów poddanych PCI, z czego jedynie 66% zabiegów wykonano ze wskazań pilnych lub nagłych [147].

W badaniach własnych nie stwierdzono podobnych zależności. W analizie 1 – czynnikowej wielochorobowość nie okazała się predyktorem wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych ($p = 0,56$, OR 1,76 [0,50 – 6,24]), a na podstawie wyznaczonej krzywej ROC uzyskanie więcej niż 4 pkt. w skali CAD specific index wiązało się jedynie z 19,2% czułością i 90,7% specyficznością wystąpienia powikłania wewnątrzszpitalnego, AUC = 0,516 [0,435 – 0,597].

W celu podsumowania wpływu badanych elementów zespołu geriatrycznego na przebieg hospitalizacji pacjentów w wieku podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym, porównano moc predykcyjną skal TFI, MMSE i CAD specific index dla wystąpienia powikłania wewnątrzszpitalnego. Największą moc predykcyjną wykazała skala TFI (AUC 0,685), skala MMSE była od niej nie gorsza (AUC 0,618), $P_{TFI-MMSE} = 0,07$, obie wymienione skale wykazały istotnie lepszą moc predykcyjną od skali CAD specific index (AUC 0,516), $P_{TFI-CAD} < 0,001$, $P_{MMSE-CAD} = 0,04$.

V.7. Wpływ badanych cech zespołu geriatrycznego na powikłania późne.

V.7.1. Zespół kruchości a powikłania późne.

W pracy G. Salinasa i wsp. dotyczącej rocznej obserwacji grupy 285 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w wieku ≥ 75 lat stwierdzono związek pomiędzy zespołem kruchości (rozpoznanym u 38,2%), a częstszym występowaniem ponownego zawału serca ($p = 0,001$) i readmisji ($p = 0,001$), a także drugorzędowym punktem końcowym (definiowanym jako zgon, ponowny zawał serca lub udar mózgu lub TIA ($p < 0,001$)) [155]. W badaniu Trilogii ACS w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat zespół kruchości stwierdzono u 4,7%. Prawdopodobieństwo zgonu sercowo – naczyniowego, ponownego zawału serca lub udaru mózgu w 30-miesięcznej było istotnie statystycznie wyższe w tej grupie w porównaniu do chorych bez zespołu kruchości (39,4% vs 23,1%; $p < 0,001$). Powikłania krwotoczne występowały w obu grupach podobnie często [130]. Podobnie w pracy Eckerstada w trakcie 12 - miesięcznej obserwacji 307 pacjentów w wieku ≥ 75 lat z NSTEMI w grupie chorych z zespołem kruchości (48,5%) istotnie częściej wystąpił złożony punkt końcowy, na który składały się: zgon, ponowny zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, duże krwawienie, udar mózgu lub TIA, konieczność leczenia nerkozastępczego (81,9% vs 69%; $p=0,011$). Rozpatrując w/w powikłania osobno jedynie zgon wystąpił w grupie z zespołem kruchości istotnie częściej (49% vs 12,7%; $p < 0,0001$) [134].

W mojej pracy stwierdzono trend w kierunku częstszego występowania późnych powikłań (MACCE obejmującego zgon lub zawał lub ponowną rewaskularyzację lub udar mózgu) w obserwacji półrocznej w grupie pacjentów z zespołem kruchości w porównaniu do grupy pacjentów bez zespołu kruchości (14,6% vs 5,1%; $p=0,1$). Ryzyko wystąpienia MACCE w obserwacji 6 – miesięcznej rosło wraz z nasileniem FS. Pomiędzy grupą pacjentów z zespołem kruchości umiarkowanym lub ciężkim, a grupą pacjentów bez zespołu kruchości różnica osiągnęła istotność statystyczną i wyniosła 22,2% vs 5,1%; $p=0,02$. Na podstawie wyznaczonej krzywej 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 MACCE w obserwacji 6 miesięcznej, $AUC = 0,681$. W grupie pacjentów z taką punktacją złożony punkt końcowy wystąpił u 22,2% w porównaniu do 7,7% chorych, którzy uzyskali 9 punktów lub mniej, $p=0,01$.

Zespół kruchości jest dobrze ustalonym predyktorem krótko i długoterminowej śmiertelności w ostrych zespołach wieńcowych. Śmiertelność krótkoterminową (< 6 miesięcy)

oceniano w pracach Kanga i wsp. oraz Alegre i wsp. W pracy Kanga analizowano populację 352 chorych w wieku 65 lat i powyżej, z ostrym zespołem wieńcowym, zespół kruchości wg skali CFS rozpoznano u 43,18%, średni okres obserwacji wyniósł 120 dni. Zespół kruchości był silnie i niezależnie związany z ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR = 5,393; 95% CI: 1,477 – 19,692; $P = 0,011$) [135]. Alegre i wsp. w rejestrze LONGEVO-SCA badał grupę 532 pacjentów z rozpoznaniem NSTEMI w wieku 80 lat i powyżej, zespół kruchości wg skali FRAIL stwierdzono u 27,3%, czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy. FS okazał się być związany z wyższą śmiertelnością (HR 2.99; 95% CI 1.20-7.44, $P = 0.024$) [156]. W wielu pracach oceniono śmiertelność średnioterminową. U Ekerstadta w grupie 307 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, z NSTEMI, zespół kruchości wg skali CFS stwierdzono u 48,5%, w obserwacji 12 miesięcznej FS również okazał się niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność (HR 4,3; CI 2,4 – 7,8) [134]. W pracy Graham i wsp. badano grupę 183 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z ostrym zespołem wieńcowym. Do oceny zespołu kruchości wybrano skalę EFS, a obserwacja trwała 12 miesięcy. Śmiertelność w grupie wolnej od kruchości EFS 0-3pkt. wyniosła 1,6%; w grupie pre-frail EFS 4-6pkt. wyniosła 7,7%, a w grupie frail EFS ≥ 7 pkt. wyniosła 12,7% różnica była istotna statystycznie ($P = 0,05$) [137]. W dwuosrodkowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym ICON1 w grupie 280 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych z powodu NSTEMI zespół kruchości wg kryteriów Fried stwierdzono u 27,5%. W obserwacji rocznej śmiertelność w grupie frail była wyższa niż w grupie pre-frail i non-frail (odpowiednio 13% vs 3,3% vs 2,0%, $p = 0,01$; HR frail vs non-frail 6.93, 95% CI 0.89 – 54.14) [157]. Podobnie w licznych pracach można znaleźć dowody na związek zespołu kruchości ze śmiertelnością długoterminową (> 12 miesięcy). U Sanchisa i wsp. w populacji 342 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z ostrym zespołem wieńcowym, zespół kruchości, który wg skali Green stwierdzono u 48%, okazał się jedynym (z ocenianych w tej pracy składowych zespołu geriatrycznego) niezależnym predyktorem śmiertelności: HR 1.25 (95% CI 1.15-1.36, $P = 0.0001$) oraz zgonu i ponownego zawału HR 1.16, (95% CI 1.09-1.24, $P = 0.0001$) [158]. Sanchis i wsp. w kolejnej pracy oceniającej ponownie tę samą populację w znacznie dłuższej obserwacji (mediana follow – up wyniosła 4,7 lat) potwierdził moc predykcyjną zespołu kruchości (HR 1,11; CI 95% 1,02 – 1,20; $P = 0,01$), wartość predykcyjną ujawniła również wielochorobowość oceniana za pomocą Charlson Index (HR 1,18; CI 95% 1,00 – 1,40; $P = 0,05$) [159]. W publikacji Blanco i wsp. badano grupę 236 pacjentów w wieku ≥ 80 lat z ostrym zespołem wieńcowym. Zespół kruchości oceniany wg skali EFS stwierdzono u 20,8%. Obserwacja trwała 15 miesięcy. Zespół kruchości związany był ze wzrostem śmiertelności, która w grupie non-FS wyniosła 17,7% vs 61,2% w grupie FS ($p < 0,001$) [160]. Subanaliza

badania Trilogy ACS (populacja 4996 pacjentów w wieku 65 lat i więcej z NSTEMI-ACS, zespół kruchości wg skali Fried zidentyfikowano u 4,7%, obserwacja 30 miesięczna) wykazała, że grupa pacjentów ze stwierdzonym zespołem kruchości charakteryzowała się zwiększoną śmiertelnością (30,2% vs 15,0%; HR 1,98; CI: 1,47 – 2,68; $p < 0,001$) [130]. W najdłuższej obserwacji Ekerstada [161] (mediana follow – up wyniosła 6,7 lat) ponownie oceniono grupę 307 pacjentów w wieku ≥ 75 lat z NSTEMI, w której u 48,5% rozpoznano zespół kruchości (wg kryteriów CFS). Śmiertelność w grupie FS była istotnie wyższa i wyniosła 85,9% vs 53,8% w grupie non-FS ($p = 0,001$). W analizie regresji Coxa zespół kruchości wykazał niezależny związek ze śmiertelnością od momentu hospitalizacji do końca obserwacji HR 2,06; CI 95% 1,51 – 2,81; $P < 0,001$). Wyniki powyższych prac wskazują na istotną dodatnią korelację między zespołem kruchości, a śmiertelnością niezależnie od długości obserwacji. W moim materiale analizując śmiertelność 6 – miesięczną w grupie pacjentów z zespołem kruchości stwierdzono trend w kierunku jej zwiększenia (FS 12,4 % vs 3,4 % non-FS; $p = 0,09$). Jakkolwiek różnica nie była istotna statystycznie, to ryzyko zgonu rosło wraz z nasileniem zespołu kruchości. Porównując grupę pacjentów z zespołem kruchości umiarkowanym lub ciężkim do grupy pacjentów bez zespołu kruchości różnica była już istotna statystycznie i wyniosła dla śmiertelności 6 – miesięcznej 18,5% vs 3,4% ($p = 0,02$). Na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie więcej niż 8 punktów w skali TFI, co świadczyło o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości, wiązało się z 73,7% czułością i 62,7% specyficznością; AUC = 0,711 [0,585 – 0,836] wystąpienia zgonu w obserwacji 6-miesięcznej. W grupie pacjentów z TFI > 8 pkt. u 17,5% chorych wystąpił zgon w obserwacji półrocznej (vs 4,3% u chorych z punktacją ≤ 8 pkt; $p = 0,001$). Podobnie po wyznaczeniu krzywych Kaplana - Meiera w grupie pacjentów z TFI > 8 pkt. stwierdzono większą śmiertelność w obserwacji półrocznej ($p = 0,002$).

V.7.2. Zaburzenia funkcji poznawczych a powikłania późne.

W pracy Sanchisa i wsp. ocena funkcji poznawczych obok oceny zespołu kruchości (użyto testu Pfeiffer's Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ i skali Fried) dostarczyła niezależnych informacji prognostycznych w obserwacji długoterminowej (średnio 8,7 lat) w grupie 342 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z ostrym zespołem wieńcowym. Prawdopodobieństwo zgonu lub ponownego zawału serca rosła wraz nasileniem upośledzenia funkcji poznawczych: w grupie bez zaburzeń (SPQMSQ = 0) wyniosła 65,3%, w grupie z łagodnymi / umiarkowanymi zaburzeniami (SPQMSQ = 1-2) wyniosła 82,7%, a w grupie z

ciężkimi zaburzeniami (SPQMSQ ≥ 3) wyniosła 95,2% ($p = 0,0001$). Podobnie istotne statystycznie różnice stwierdzono analizując śmiertelność – odpowiednio: w grupie bez zaburzeń - 54,4%, w grupie z łagodnymi / umiarkowanymi zaburzeniami – 78,8% i w grupie z ciężkimi zaburzeniami – 95,2% ($p = 0,0001$). Ocena CI niosła dodatkowe korzyści prognostyczne niezależnie od oceny FS. Zespół kruchości wykazywał największą moc predykcyjną dla śmiertelności ogólnej, natomiast zaburzenia funkcji poznawczych okazały się być silniejszym predyktorem od FS dla zawału serca i zgonu łącznie [14]. Gharacholou i wsp. w grupie 772 pacjentów w wieku podeszłym z zawałem serca w obserwacji 12 – miesięcznej stwierdzili blisko 2-krotny wzrost ryzyka śmiertelności skorygowanej związany z obecnością zaburzeń funkcji poznawczych bez demencji (ang. Cognitive Impairment with No Dementia, CIND) jakkolwiek nie osiągnięto istotności statystycznej ($p = 0,054$) [162]. W metaanalizie 11 badań obserwacyjnych dotyczących pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym opublikowanej w 2022 roku (łącznie 810122 chorych, u 3,5% stwierdzono CI) potwierdzono negatywny wpływ zaburzeń funkcji poznawczych na śmiertelność 30 - dniową (OR, 1.34; 95% CI, 1.14-1.57; I2 = 83.1%; $P < 0.001$) i długoterminową (OR, 1.80; 95% CI, 1.04-3.11; I2 = 36.3%; $P = 0.034$) [163].

W moim materiale w grupie pacjentów z obecnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MMSE < 27 pkt.) powikłania późne (MACCE tj. zgon lub zawał serca lub ponowna rewaskularyzacja lub udar mózgu) w obserwacji 6 – miesięcznej wystąpiły istotnie statystycznie częściej niż w grupie pacjentów wolnych od zaburzeń funkcji poznawczych (15,9% vs 4,3%, $p = 0,03$). Zależność ta rosła wraz z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych: w grupie pacjentów z otępieniem MACCE stwierdzono u 21,3% vs 4,3%, $p = 0,01$). Obecność łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych nie wpływała na wystąpienie MACCE. Na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie mniej niż 24 punktów w skali MMSE wiązało się z 78,3 % czułością i 57,2% specyficzością wystąpienia MACCE w obserwacji 6 - miesięcznej; AUC = 0,710 [0,603 – 0,827]. W grupie pacjentów z taką punktacją u 19,6 % chorych wystąpił MACCE w obserwacji półrocznej (vs 4,8 % u chorych z punktacją ≥ 24 pkt; $p=0,01$). W analizie 1 – czynnikowej wynik MMSE < 24 pkt. okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MACCE w obserwacji 6 – miesięcznej (MMSE < 24 pkt uzyskało 78,3% vs 42,8% pacjentów w grupie bez powikłań, $p < 0,01$; OR 4,81). W modelu regresji krokowej wynik w skali MMSE okazał się niezależnym, predyktorem wystąpienia MACCE w obserwacji półrocznej.

Ponadto stwierdzono związek zaburzeń funkcji poznawczych ze śmiertelnością 6 – miesięczną. Zanotowano większą śmiertelność w grupie pacjentów z otępieniem w porównaniu

do grupy pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności poznawczych. Różnica była istotna statystycznie (17,3% vs 2%; $p = 0,02$). Na podstawie analizy krzywej ROC uzyskanie < 24 punktów w skali MMSE wiązało się z 65 % czułością i 68,4 % specyficznością; $AUC = 0,658$ [0,519 – 0,797] wystąpienia zgonu w obserwacji 6-miesięcznej. W analizie jednoczynnikowej czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji półrocznej były wiek, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz wyniki w skalach TFI i MMSE, jakkolwiek po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej niezależnym predyktorem zgonu okazał się jedynie wiek pacjenta. Po wyznaczeniu krzywych Kaplana – Meiera w grupie pacjentów z wynikiem MMSE < 24 pkt. (tj. z otępieniem) stwierdzono większą śmiertelność w obserwacji półrocznej ($p = 0,004$).

V.7.3. Współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty” a powikłania późne.

W grupie pacjentów, u których współwystępowały zespół kruchości i zaburzenia funkcji poznawczych - „Cognitive Frailty” późne powikłania sercowo - naczyniowe (zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, udar mózgu, zgon) w obserwacji 6 – miesięcznej stwierdzano istotnie częściej (17,8% vs 4,5%; $p = 0,007$; OR 4,59). W analizie 1 - czynnikowej i w analizie regresji krokowej obecność „Cognitive Frailty” było jednym z czynników ryzyka ich wystąpienia. Nie stwierdzono natomiast wpływu CF na śmiertelność 6 – miesięczną ($p = 0,08$). Po wyznaczeniu krzywych Kaplana – Meiera w grupie pacjentów z „Cognitive Frailty” również nie stwierdzono pogorszenia rokowania w obserwacji 6 – miesięcznej ($p = 0,07$). Jednakże współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych w większym stopniu zaawansowania, tj. TFI > 8 pkt. i MMSE < 24 pkt. pogarszało istotnie rokowanie w obserwacji półrocznej ($p < 0,001$).

W literaturze brakuje prac oceniających wpływ „Cognitive Frailty” na prognozowanie odległe w ostrych zespołach wieńcowych.

V.7.4. Wielochorobowość a powikłania późne.

W materiale własnym wynik w skali CAD specific index nie wpływał na częstość występowania powikłań w obserwacji 6 – miesięcznej. Nie stwierdzono również wpływu wielochorobowości ocenianej wg CAD specific index na śmiertelność w obserwacji 6 – miesięcznej (wg analizy krzywej ROC, analizy jedno- i wieloczynnikowej oraz analizy Kaplana – Meiera).

Odmienne wnioski płyną z analizy rejestru LONGEVO-SCA, gdzie stwierdzono związek między wielochorobowością (ocenianą za pomocą CCI), a śmiertelnością 6-miesięczną: Esteve Pastor i wsp. po podzieleniu pacjentów na kwartyle w zależności od wyniku CCI, stwierdziła istotne różnice między Q1 (najniższy CCI) i Q4 (najwyższy CCI) w śmiertelności ogólnej ($p < 0,001$) i współczynnika readmisji ($p < 0,001$) [164]. W pracy oceniającej wpływ niedokrwistości na rokowanie 6 – miesięczne w tej samej populacji LONGEVO-SCA registry, wykazano, że spośród ocenianych wielu elementów zespołu geriatrycznego jedynie wielochorobowość (Charlson Index) okazała się predyktorem śmiertelności w analizie wieloczynnikowej: HR 1,25 (95% CI 1,06 – 1,47, $p = 0,008$) [165].

W pracy Kwoka i wsp. wykazano związek pomiędzy wielochorobowością, a ponownymi, nieplanowanymi przyjęciami do szpitala w ciągu 30 dni po przebytych przezskórnych interwencjach wieńcowych. Wraz ze wzrostem wielochorobowości rosło ryzyko readmisji (u pacjentów z CCI = 0, 1, 2, ≥ 3 wyniosło odpowiednio 6.6%, 8.6%, 11.4% i 15.9%). Odnotowano jednocześnie wzrost przyczyn pozasercowych [166]. Ekerstad i wsp. badając populację 307 pacjentów w wieku ≥ 75 lat z NSTEMI nie stwierdzili związku między nasileniem wielochorobowości (ocenianej za pomocą CAD specific index), a śmiertelnością w obserwacji 1- rocznej (w analizie regresji Coxa $p=0,22$) [134]. Natomiast w dłuższej (ponad 5 - letniej obserwacji tej samej populacji chorych) związek między nasileniem wielochorobowości (ocenianej za pomocą CCI) wykazał moc predykcyjną w przewidywaniu zgonu ($p = 0,018$) [161]. W bardzo dużym badaniu Impact of Charlson Co-Morbidity Index Score on Management and Outcomes After Acute Coronary Syndrome opublikowanym w 2020 roku, Zhang i wsp. po przeanalizowaniu danych 6613623 pacjentów z lat 2004 – 2014 (zaczepniętych z National Inpatient Sample, USA) stwierdzili, że ciężka wielochorobowość ($CCI \geq 3$) związana była z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia MACCE (OR 1,70; 95% CI 1,66 – 1,75), śmiertelności całkowitej (OR 1,74; 95% CI 1,68 – 1,79), udaru mózgu (OR 2,35; 95% CI 2,23 – 2,46) i dużego krwawienia (OR 1,64; 95% CI 1,59- 1,69). Rozpowszechnienie

ciężkiej wielochorobowości wzrosło z 10,8% w 2004 roku do 18,1% w 2014 roku. U pacjentów z $CCI \geq 3$ rzadziej wybierano strategię inwazyjną (OR 0,42; 95% CI 0,41 – 0,43) [167]. W ostatnim czasie (2019) również Juan Sanchis zaproponował prostą skalę wielochorobowości dedykowaną pacjentom w wieku podeszłym z zawałem serca NSTEMI. Ponownie rozpatrywano parametry ze skali Charlson (z pominięciem zawału serca, niewydolności serca i AIDS) dodając niedokrwistość jako uznany czynnik rokowniczy w ostrych zespołach wieńcowych [168]. W grupie 920 pacjentów (wiek 76 ± 7 lat) oceniano 1 – roczną śmiertelność, która wyniosła 14%. Wartość predykcyjną wykazało 6 chorób: niewydolność nerek, niedokrwistość, cukrzyca, PAD, udar mózgu i POCHP. Wykazano związek z nasileniem wielochorobowości a śmiertelnością; w grupie chorych z ≥ 3 chorobami współistniejącymi śmiertelność była najwyższa (27%), w grupie 2 chorób (16%), w grupie 0 – 1 chorób (7,6%). Wyniki potwierdzono testując skalę na populacji badania LONGEVO (532 pacjentów w wieku 84 ± 4 lata z NSTEMI). Śmiertelność wyniosła w grupie ≥ 3 chorób 24%, w grupie 2 chorób 12%, w grupie 0-1 chorób 7,5% [19]. Tą samą skalą wielochorobowości posłużono się w retrospektywnej ocenie > 7200 chorych z ACS w wieku ≥ 70 lat z 11 hiszpańskich szpitali. Analizowano związek wielochorobowości i 1-rocznej śmiertelności. Wykazano, że rewaskularyzacja obniża ryzyko śmiertelności niezależnie od wielochorobowości, aczkolwiek wraz z nasileniem wielochorobowości korzyści maleją [20]. Z kolei w badaniu randomizowanym [21] wykonanym na grupie 106 pacjentów w wieku > 70 lat z NSTEMI i wielochorobowością (co najmniej 2 choroby z wymienionych: PAD, POCHP, CKD, anemia, demencja, udar mózgu), w obserwacji 2,5 letniej nie stwierdzono korzyści z zastosowania strategii inwazyjnej w aspekcie śmiertelności i ponownych incydentów niedokrwienych (korzyści obserwowano tylko do 3 miesiąca obserwacji).

W niniejszej pracy porównano moce predykcyjne skal TFI, MMSE i CAD specific index dla wystąpienia powikłań w obserwacji 6 - miesięcznej. Największą, liczoną jako pole pod krzywą ROC (AUC) wykazała skala MMSE (AUC 0,71), a skala TFI okazała się od niej nie gorsza (AUC 0,68). Skala MMSE była istotnie lepsza w predykcji powikłań od skali CAD specific index ($p = 0,02$).

Porównano również moc predykcyjną skal TFI, MMSE i CAD specific index dla śmiertelności w obserwacji 6 - miesięcznej. Wszystkie skale wykazały podobną moc predykcyjną, skala TFI charakteryzowała się największym polem pod krzywą ROC (AUC 0,71)

V.8. Ocena ryzyka z uwzględnieniem cech zespołu geriatrycznego

The Global Risk of Cardiac Events (GRACE) jest dobrze walidowaną skalą powszechnie polecaną w rekomendacjach towarzystw kardiologicznych i stosowaną w codziennej praktyce klinicznej. Wiek jest ważnym elementem skali GRACE, ale wiadomo, że może istnieć dyskrepancja pomiędzy wiekiem metrykalnym (stosowanym w skali GRACE), a wiekiem biologicznym. Użycie dodatkowych kwantyfikatorów może poprawić stratyfikację ryzyka. Z piśmiennictwa wiadomo, że pacjenci z zespołem kruchości osiągają wyższą punktację w skali GRACE [148].

Podobną prawidłowość stwierdzono w mojej pracy. Grupa z zespołem kruchości osiągnęła wyższą średnią punktację w użytej w niniejszej pracy skali GRACE 2.0: $136,0 \pm 23,7$ vs $109,5 \pm 24,6$ w grupie pacjentów bez zespołu kruchości. Różnica osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$), co przełożyło się na szacowane ryzyko zgonu 6-miesięcznego, które również było istotnie wyższe ($7,3\% \pm 6,8\%$ vs $15,4\% \pm 10,8\%$; $p < 0,001$). Zaobserwowano dodatnią korelację między nasileniem zespołu kruchości a szacowanym ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy. Wzrostowi nasilenia zespołu kruchości (wyższej punktacji w skali TFI) towarzyszy wzrost ryzyka zgonu (wyższej 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. Czy zatem uwzględnienie elementów oceny geriatrycznej może poprawić stratyfikację ryzyka u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w wieku podeszłym?

W piśmiennictwie można znaleźć wiele danych na poparcie takiej tezy. W LONGEVO-SCA registry włączono do modelu predykcyjnego wiek, Charlson Comorbidity Index, GRACE Score, Frail Scale, co pozwoliło na zwiększenie prawdopodobieństwa w przewidywaniu 6 – miesięcznej śmiertelności w porównaniu do skali GRACE (AUC 0,83, 95% CI 0.77 - 0.89 vs AUC = 0.75, 95% CI 0.68 – 0.82, $p = 0,03$) [156]. Betty i wsp. badając populację badania ICON 1 (grupa 280 chorych z NSTEMI w wieku ≥ 65 lat, 27,5% oceniono jako kruchych wg kryteriów Fried) w 12 miesięcznej obserwacji zidentyfikowali 6 czynników prognostycznych dla śmiertelności i stworzyli z nich 6 - elementową skalę Fried – Heart (Fried frailty, Killip, nadciśnienie tętnicze, wiek, PAD, zdolność do samodzielnego ubrania się). Skala Fried – Heart wykazała lepszą wartość predykcyjną od skali GRACE, co może wskazywać na korzyści z uwzględnienia statusu kruchości [157]. Sanchis i wsp. wykazali, że dodanie oceny kruchości (wg skali Green) do skali GRACE poprawia wartość prognostyczną dla śmiertelności w obserwacji 2,5 – rocznej (AUC GRACE: 0.726 vs AUC GRACE + Green ≥ 5 : 0,776) [158].

Również w badaniu TRILOGY – ACS oceniono, że dodanie informacji o statusie kruchości do skali GRACE zwiększa wartość prognostyczną [130]. Matzuzawa i wsp. wykazali, że dodanie oceny kruchości (przy użyciu Gait Speed Test) do modelu oceny ryzyka składającego się z Framingham Risk Score, BNP oraz indeksu wielochorobowości Charlson, poprawiło jego skuteczność w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału serca, udaru mózgu) w obserwacji 5,5 letniej [169].

W moim materiale 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 (Sens. = 0,895), ale słabą swoistością (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.

Podsumowując należy zaznaczyć, że dzięki ocenie geriatrycznej można wyodrębnić grupę chorych w wieku podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym, która jest szczególnie narażona na powikłania (zarówno wczesne jak i późne). Pacjenci z współwystępowaniem zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych „Cognitive Frailty” jawią się jako chorzy najwyższego ryzyka. Ponadto wydaje się zasadne łączenie oceny geriatrycznej pod kątem występowania zespołu kruchości z powszechnie stosowaną skalą GRACE, gdyż zwiększa to moc predykcyjną dla śmiertelności 6-miesięcznej .

VI. OGRANICZENIA I ZALETY PRACY

VI.1. Ograniczenia pracy

Badanie prowadzono w jednym ośrodku. Populacja była relatywnie mała i dotyczyła jedynie rasy kaukaskiej.

VI.2. Potencjalne zalety:

Według mojej najlepszej wiedzy, jest to pierwsza praca, która ocenia wpływ współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych („Cognitive Frailty”) na powikłania wczesne i późne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Zaletą pracy jest odniesienie wartości prognostycznych ocenianych skal (TFI, MMSE, CAD specific index) do powszechnie stosowanej skali GRACE 2.0.

VII. 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 nasilenia 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.

VIII. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1.

Kwestionariusz Wskaźnika Kruchości (ang. Tilburg Frailty Indicator, TFI).

Wskaźnik Słabowitości Tilburg (TFI)*

Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MTh, Schols JMGA.

Wskaźnik Słabowitości Tilburg: właściwości psychometryczne. J Am Med Dir Assoc 2010; 11(5):344-355.

Część A Determinanty słabowitości

1. Jakiej jesteś płci?^[1]_[SEP] 0 mężczyzna 0 kobieta
2. Ile masz lat?^[1]_[SEP] lata/lat
3. Jaki jest twój stan cywilny?
0 żonaty/mężatka/mieszkam z partnerem
0 nieżonaty/niezamężna^[1]_[SEP]
0 w separacji/rozwódziona/a^[1]_[SEP]
0 wdowa/wdowiec
4. W jakim kraju się urodziłeś?^[1]_[SEP] 0 Polska^[1]_[SEP]
0 Inny, (podaj kraj)
5. Jakie posiadasz wykształcenie?
0 żadne lub podstawowe
0 średnie
0 wyższe zawodowe lub wyższe
6. Do której kategorii zalicza się miesięczny dochód netto w twoim gospodarstwie domowym?

0 600 PLN lub mniej^{[1][2]}_[SEP]

0 601 - 900 PLN^{[1][2]}_[SEP]

0 901 - 1200 PLN^{[1][2]}_[SEP]

0 1201 - 1500 PLN^{[1][2]}_[SEP]

0 1501 - 1800 PLN^{[1][2]}_[SEP]

0 1801 - 2100 PLN^{[1][2]}_[SEP]

0 2101 PLN lub więcej

7. Ogólnie rzecz biorąc, jak oceniasz swój styl życia pod kątem zdrowia?

0 zdrowy^{[1][2]}_[SEP]

0 ani zdrowy, ani niezdrowy

0 niezdrowy

8. Czy masz dwie lub więcej chorób i/lub chroniczne zaburzenia?

0 tak 0 nie

9. Czy doświadczyłeś jednego lub więcej z następujących zdarzeń w ciągu ostatniego roku?

- śmierć ukochanej osoby^{[1][2]}_[SEP] 0 tak 0 nie

- ciężka choroba u siebie^{[1][2]}_[SEP] 0 tak 0 nie

- ciężka choroba u ukochanej osoby 0 tak 0 nie^{[1][2]}_[SEP]

- rozwód lub koniec ważnego związku^{[1][2]}_[SEP] 0 tak 0 nie

- wypadek samochodowy^{[1][2]}_[SEP] 0 tak 0 nie

- przestępstwo^{[1][2]}_[SEP] 0 tak 0 nie

10. Czy jesteś zadowolony ze swego środowiska domowego?

0 tak 0 nie

Część B Składniki słabowitości

B1 Składniki fizyczne:^[1]_[SEP]

11. Czy czujesz się zdrowy fizycznie?^[1]_[SEP] 0 tak 0 nie

12. Czy ostatnio straciłeś sporo na wadze, mimo że nie chciałeś?

(„sporo” to 6 kg lub więcej na przestrzeni ostatnich sześciu miesięcy lub 3 kg w przeciągu ostatniego miesiąca)

0 tak 0 nie

Czy na co dzień doświadczasz trudności z powodu:

13. trudności w chodzeniu?^[1]_[SEP] 0 tak 0 nie

14. trudności w utrzymaniu równowagi? 0 tak 0 nie

15.słabego słuchu? 0 tak 0 nie

16.słabego wzroku?^[1]_[SEP] 0 tak 0 nie

17.braku siły w dłoniach? 0 tak 0 nie

18.fizycznego zmęczenia? 0 tak 0 nie

B2 Składniki psychologiczne:^[1]_[SEP]

19. Czy masz problemy z pamięcią? 0 tak 0 czasami 0 nie

20. Czy zdarzył Ci się spadek nastroju na przestrzeni ostatniego miesiąca?

0 tak 0 czasami 0 nie

21. Czy odczuwałeś zdenerwowanie lub podniecenie na przestrzeni ostatniego miesiąca?

0 tak 0 czasami 0 nie

22. Czy umiesz sobie dobrze radzić z problemami?

0 tak 0 nie

B3 Składniki społeczne

23. Czy mieszkasz sam?^[SEP]

0 tak 0 nie

24. Czy zdarza Ci się tęsknić za towarzystwem innych osób?

0 tak 0 czasami 0 nie

25. Czy otrzymujesz wystarczająco dużo wsparcia od innych?

0 tak 0 nie

* Wskaźnik TFI został przetłumaczony na angielski za pomocą tłumaczenia wstecznego.

Załącznik 2.

Kwestionariusz Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego – MMSE (ang. The Mini- Mental State Examination).

KRÓTKA SKALA OCENY STANU PSYCHICZNEGO
MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)
ARKUSZ ODPOWIEDZI

1. ORIENTACJA W CZASIE I W MIEJSCU

Orientacja w czasie

- Jaki jest teraz rok?
- Jaka jest teraz pora roku?
- Jaki jest teraz miesiąc?
- Jaka jest dzisiejsza data (którego dzisiaj mamy)?
- Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia?

Orientacja w miejscu

- W jakim kraju się znajdujemy?
- W jakim województwie się znajdujemy?
- W jakim mieście się teraz znajdujemy?
- Jak nazywa się miejsce, w którym się teraz znajdujemy?
- Na którym piętrze się obecnie znajdujemy?

2. ZAPAMIĘTYWANIE

Wymienię teraz trzy słowa. Kiedy skończę, proszę, aby je Pan/Pani powtórzył(a).
Poniższe słowa wypowiadamy wolno i wyraźnie (jedno słowo na sekundę).

BYK **MUR** **LAS**

Proszę je zapamiętać, bo zapytam o nie powtórnie za kilka minut.

3. UWAGA I LICZENIE

Proszę odejmować kolejno od 100 po 7, aż powiem stop.

4. PRZYPOMINANIE

Proszę wymienić trzy słowa, które Pan(i) miał(a) wcześniej zapamiętać.

BYK **MUR** **LAS**

5. FUNKCJE JĘZYKOWE

Nazywanie

Prosimy o nazwanie dwóch przedmiotów, które kolejno pokazujemy badanemu (ołówki, zegarek)

Jak nazywa się ten przedmiot?

Jak nazywa się ten przedmiot?

Powtarzanie

Proszę dosłownie powtórzyć następujące zdanie:

Ani tak, ani nie, ani ale

Wykonywanie poleceń

a) Proszę uważnie posłuchać treści całego polecenia, a następnie wykonać to polecenie.

• proszę wziąć kartkę do lewej/prawej ręki

• złożyć ją oburącz na połowę

• i położyć ją na kolana

b) Pokazujemy badanemu tekst polecenia zamieszczony na okładce: „proszę zamknąć oczy”.

Proszę przeczytać to polecenie i je wykonać

Pisanie

Dajemy osobie badanej czystą kartkę papieru i prosimy o napisanie dowolnego zdania.

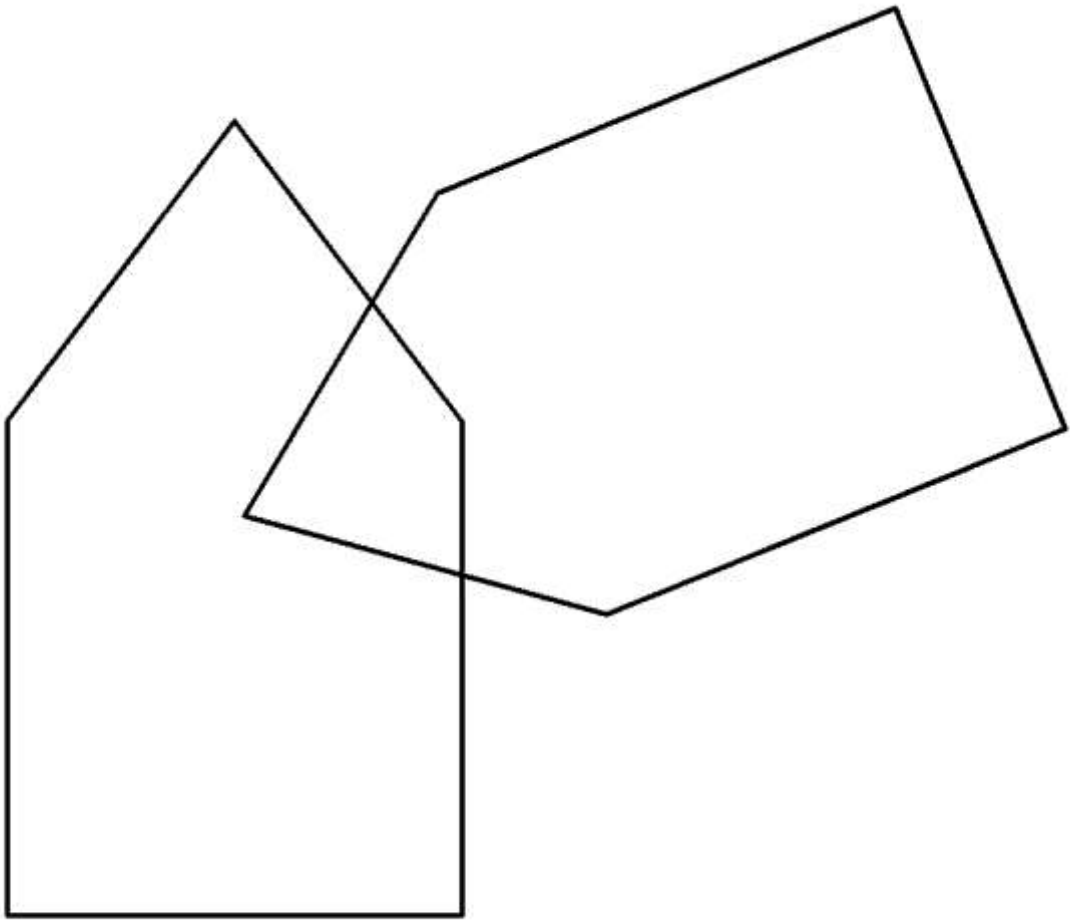
Proszę napisać na tej kartce jakiś dowolne zdanie

6. PRAKSJA KONSTRUKCYJNA

Proszę przerysować ten rysunek tak dokładnie, jak tylko jest to możliwe

Rysunek zamieszczony jest na odwrocie ARKUSZA ODPOWIEDZI

OGÓLNA LICZBA PUNKTÓW:



Załącznik nr 3.

Coronary Artery Disease Specific Index.

Risk factor	Integer coefficient
Current smoker	1
Hypertension	1
History of CVA/TIA	1
DM	2
DM with sequelae	3
COPD	2
PVD	2
Tumour/lymphoma/leukemia	2
Moderate to severe renal disease*	7
Metastatic cancer	5

* Defined as creatinine >3 mg/dl (29)

The integer coefficients are summed, and the resulting score denotes risk group, as follows: 0 to 1, low risk; 2 to 3, moderate risk; and ≥ 4 , high risk. CVA indicates cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; DM, diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; and PVD, peripheral vascular disease.

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 ≥ 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.

Material 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 skali 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% specyficznnością 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 ≤ 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 % specyficznnością 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 ≥ 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 wariacji (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% specyficnością 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% specyficnością; $AUC = 0,710 [0,585 - 0,836]$ 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 ≤ 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% specyficnością 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 ≥ 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% specyficnością 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 ≥ 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 półroczej.
- 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 ≥ 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 (≥ 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 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 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.

XI. PIŚMIENNICTWO

[1] WHO, Geneva: Switzerland; 2010. [accessed 12/11/2013]. World Health Organisation. Definition of an older or elderly person.

<http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html> .

[2] Główny Urząd Statystyczny Mały Rocznik Statystyczny 2020, tab. 67

[3] Główny Urząd Statystyczny Prognoza Ludności na lata 2014-2050.

[4] García-Blas S, Cordero A, Diez-Villanueva P, Martínez-Avial M, Ayesta A, Ariza-Solé A, Mateus-Porta G, Martínez-Sellés M, Escribano D, Gabaldon-Perez A, Bodi V, Bonanad C. Acute Coronary Syndrome in the Older Patient. *J Clin Med*. 2021 Sep 14;10(18):4132. doi: 10.3390/jcm10184132. PMID: 34575243; PMCID: PMC8467899.

[5] Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zespole zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku, *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 259-259.

[6] Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska Zeszyty Edukacyjne* 6/2020; 60-61.

[7] Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, Steffenino G, Bonechi F, Mossuti E, Manari A, Tolaro S, Toso A, Daniotti A, Piscione F, Morici N, Cesana BM, Jori MC, De Servi S; Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Sep;5(9):906-16. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.008. PMID: 22995877.

[8] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001 Aug 8;286(6):708-13. doi: 10.1001/jama.286.6.708. PMID: 11495621.

[9] Alvarez-Alvarez B, Abou Jokh Casas C, Garcia Acuña JM, Cid Alvarez B, Agra Bermejo RM, Cordero Fort A, Rodríguez Mañero M, Gude Sampedro F, González-Juanatey JR. Temporal trends between association of evidence-based treatment and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018 Jun 1;260:1-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.110. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29506939.

[10] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 14;50(7):e1-e157. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.013. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 4;51(9):974. PMID: 17692738.

[11] Dou Q, Wang W, Wang H, Ma Y, Hai S, Lin X, Liu Y, Zhang X, Wu J, Dong B. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019 Aug 15;19(1):222. doi: 10.1186/s12877-019-1242-8. PMID: 31416442; PMCID: PMC6694517.

[12] Damluji AA, Huang J, Bandeen-Roche K, Forman DE, Gerstenblith G, Moscucci M, Resar JR, Varadhan R, Walston JD, Segal JB. Frailty Among Older Adults With Acute

Myocardial Infarction and Outcomes From Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17):e013686. doi: 10.1161/JAHA.119.013686. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31475601; PMCID: PMC6755849.

[13] Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Roger VL, Petersen RC. Coronary heart disease is associated with non-amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2010 Nov;31(11):1894-902. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.018. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19091445; PMCID: PMC2888961.

[14] Sanchis J, Bonanad C, García-Blas S, Ruiz V, Fernández-Cisnal A, Sastre C, Ruescas A, Valero E, González J, Mollar A, Miñana G, Núñez J. Long-Term Prognostic Value of Cognitive Impairment on Top of Frailty in Older Adults after Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Jan 24;10(3):444. doi: 10.3390/jcm10030444. PMID: 33498816; PMCID: PMC7865569.

[15] Aliberti MJR, Cenzer IS, Smith AK, Lee SJ, Yaffe K, Covinsky KE. Assessing Risk for Adverse Outcomes in Older Adults: The Need to Include Both Physical Frailty and Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Mar;67(3):477-483. doi: 10.1111/jgs.15683. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468258; PMCID: PMC6510389.

[16] Esteban-Cornejo I, Cabanas-Sánchez V, Higuera-Fresnillo S, Ortega FB, Kramer AF, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Gómez D. Cognitive Frailty and Mortality in a National Cohort of Older Adults: the Role of Physical Activity. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jul;94(7):1180-1189. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.027. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30871783.

[17] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22579043.

[18] Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract.* 2018 Dec;24(1):45-50. doi: 10.1080/13814788.2017.1398318. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29168400; PMCID: PMC5795764.

[19] Sanchis J, Soler M, Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, Formiga F, Valero E, Martínez-Sellés M, Marín F, Ruescas A, García-Blas S, Miñana G, Abu-Assi E, Bueno H, Ariza-Solé A. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med*. 2019 Apr;62:48-53. doi: 10.1016/j.ejim.2019.01.018. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711360.

[20] Sanchis J, García Acuña JM, Raposeiras S, Barrabés JA, Cordero A, Martínez-Sellés M, Bardají A, Díez-Villanueva P, Marín F, Ruiz-Nodar JM, Vicente-Ibarra N, Alonso Salinas GL, Rigueiro P, Abu-Assi E, Formiga F, Núñez J, Núñez E, Ariza-Solé A. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Sep;74(9):765-772. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.06.015. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32778402.

[21] Sanchis J, Núñez E, Barrabés JA, Marín F, Consuegra-Sánchez L, Ventura S, Valero E, Roqué M, Bayés-Genís A, Del Blanco BG, Dégano I, Núñez J. Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2016 Nov;35:89-94. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.003. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27423981.

[22] Wieczorowska-Tobis K. Zmiany narządowe w procesie starzenia [Organ alterations due to aging]. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118 Suppl:63-9. Polish. PMID: 19562974.

[23] Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997 Oct 1;80(7):1273-83. PMID: 9317180.

[24] <https://population.un.org/wpp/>

[25] European Commission „The 2021 Ageing Report” 2-3; https://ec.europa.eu/info/publications/economic-and-financial-affairs-publications_en.

[26] Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych. Prognoza ludności na lata 2008-2035. Warszawa; 2009.

[27] Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP; GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):67-73. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.003. PMID: 15660036.

[28] Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2549-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615. PMID: 17502590.

[29] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Epub 2011 Dec 15. Erratum in: *Circulation*. 2012 Jun 5;125(22):e1002. PMID: 22179539; PMCID: PMC4440543.

[30] Ariza-Solé A, Alegre O, Elola FJ, Fernández C, Formiga F, Martínez-Sellés M, Bernal JL, Segura JV, Iñiguez A, Bertomeu V, Salazar-Mendiguchía J, Sánchez Salado JC, Lorente V, Cequier A. Management of myocardial infarction in the elderly. Insights from Spanish Minimum Basic Data Set. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Apr;8(3):242-251. doi: 10.1177/2048872617719651. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714314.

[31] De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, Politi A, Pesaresi A, Mariani M, Chierchia S; ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary

syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J.* 2004 May;147(5):830-6. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.016. PMID: 15131538.

[32] Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Wilczek K, Kalarus Z, Dubiel J, Rużyło W, Banasiak W, Opolski G, Zembala M. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol Pol.* 2011;69(11):1109-18. PMID: 22090216.

[33] Majsnerowska A. , Poloński L. Ostry zespół wieńcowy u osób w podeszłym wieku. *Choroby Serca i Naczyń* 2017; 14(1), 15-23.

[34] Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski J, Gąsior M, Koziarkiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):142-58. doi: 10.5603/KP.a2014.0213. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25371307.

[35] Polewczyk A, Janion M, Gąsior M, Gierlotka M. Myocardial infarction in the elderly. Clinical and therapeutic differences. *Kardiol Pol.* 2008 Feb;66(2):166-72; discussion 173-4. PMID: 18344154.

[36] Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007 May 15;115(19):2570-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182616. PMID: 17502591.

[37] Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack study. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3217-23. doi: 10.1001/archinte.160.21.3217. PMID: 11088081.

- [38] Kubler P, Reczuch K, Banasiak W. Ostry zespół wieńcowy u pacjenta w podeszłym wieku – czy konieczna jest indywidualizacja terapii? *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 4(181): 66-76.
- [39] Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J.* 2000 May;139(5):858-66. doi: 10.1016/s0002-8703(00)90018-8. PMID: 10783220.
- [40] Ciszewski A, Karcz M, Kepka C, Bekta P, Ksiezycka E, Przyłuski J, Debski A, Witkowski A, Rużyło W. Primary angioplasty in patients > or = 75 years old with ST-elevation myocardial infarction - one-year follow-up results. *Kardiol Pol.* 2008 Aug;66(8):828-33; discussion 834-6. English, Polish. PMID: 18803134.
- [41] Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol.* 1979 Oct;2(5):354-63. doi: 10.1002/clc.4960020507. PMID: 121799.
- [42] Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986 Feb 22;1(8478):397-402. PMID: 2868337.
- [43] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988 Aug 13;2(8607):349-60. PMID: 2899772.
- [44] Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA.* 2000 May 24-31;283(20):2686-92. doi: 10.1001/jama.283.20.2686. PMID: 10819952.
- [45] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003 Jan 4;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7. PMID: 12517460.

[46] Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol.* 2011 Feb 15;107(4):501-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.008. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195380.

[47] Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 15;293(23):2865-72. doi: 10.1001/jama.293.23.2865. PMID: 15956631.

[48] Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, Le May MR, Borgia F, Piscione F, Scheller B, Armstrong PW, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Graham JJ, Yan AT, Goodman SG. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Jan;8(1 Pt B):166-174. doi: 10.1016/j.jcin.2014.09.005. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25616922.

[49] Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, López-Sendón JL, Macaya C, Hernández-Antolín R; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):51-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehq375. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20971744; PMCID: PMC3013200.

[50] Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997 Jun 5;336(23):1621-8. doi: 10.1056/NEJM199706053362301.

Erratum in: N Engl J Med 1997 Jul 24;337(4):287. PMID: 9173270.

[51] Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002 Apr;23(7):550-7. doi: 10.1053/euhj.2001.2901. PMID: 11922645.

[52] Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3108-16. doi: 10.1001/jama.294.24.3108. Erratum in: *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):628. PMID: 16380591.

[53] Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 3;141(3):186-95. doi: 10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00007. PMID: 15289215.

[54] Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 1;49(17):1790-7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.066. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17466230.

[55] Cesaro A, Moscarella E, Gragnano F, Perrotta R, Diana V, Pariggiano I, Concilio C, Alfieri A, Cesaro F, Mercone G, Falato S, Esposito A, Di Girolamo D, Limongelli G, Calabrò P. Transradial access versus transfemoral access: a comparison of outcomes and efficacy in reducing hemorrhagic events. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Jun;17(6):435-447. doi: 10.1080/14779072.2019.1627873. PMID: 31213156.

[56] Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA; GRACE and GRACE2

Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010 Jul;96(14):1095-101. doi: 10.1136/hrt.2009.190827. Epub 2010 May 29. PMID: 20511625.

[57] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345. PMID: 14581255.

[58] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55. Epub 2006 Oct 10. PMID: 17032691; PMCID: PMC1661748.

[59] Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, D'Souza M, Shetty P, Atherton J, Hammett C, Chew D, Brieger D. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Oct 1;4(4):309-317. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy002. PMID: 29438470.

[60] Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, Mattchoss S; Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 May 1;6(3):299-308. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000072. Epub 2013 May 7. PMID: 23652735.

[61] O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):71-80. doi: 10.1001/jama.300.1.71. PMID: 18594042.

[62] Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2908-17. doi: 10.1001/jama.293.23.2908. PMID: 15956636.

[63] Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-Analysis of Randomized Trials of Long-Term All-Cause Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Managed With Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol*. 2017 Feb 15;119(4):560-564. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.005. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27939385.

[64] Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 May 21;360(21):2165-75. doi: 10.1056/NEJMoa0807986. PMID: 19458363.

[65] Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jørgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jørgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbæk S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Køber LV, Engstrøm T. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018 Dec 11;138(24):2741-2750. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152. Erratum in: *Circulation*. 2018 Dec 11;138(24):e750. PMID: 30565996.

[66] Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10096):737-746. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31490-3. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778541.

[67] Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engström T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Feb 19;158(4):261-70. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00006. PMID: 23420234.

[68] Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):48-54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.808. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25966439.

[69] Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):32-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehq276. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20709722.

[70] Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Sep;5(9):893-902. doi: 10.1016/j.jcin.2012.05.008. PMID: 22995875.

[71] Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SW, Medina J, Huo Y. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 17;74(11):1454-1461. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.068. PMID: 31514947.

[72] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005 Aug 30;173(5):489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051. PMID: 16129869; PMCID: PMC1188185.

[73] Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an

evolving concept. *CMAJ*. 1994 Feb 15;150(4):489-95. PMID: 8313261; PMCID: PMC1486322.

[74] Hogan DB, MacKnight C, Bergman H; Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Jun;15(3 Suppl):1-29. PMID: 14580013.

[75] Jette AM. Toward a common language for function, disability, and health. *Phys Ther*. 2006 May;86(5):726-34. PMID: 16649895.

[76] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255-63. doi: 10.1093/gerona/59.3.m255. PMID: 15031310.

[77] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.

[78] Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD; Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Apr;52(4):625-34. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x. PMID: 15066083.

[79] Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x. PMID: 16776798.

[80] Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi AM, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bandinelli S,

Guralnik JM. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10 Suppl):10-5. PMID: 12508906.

[81] Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, Napoli N, Qualls C, Shah K. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1218-29. doi: 10.1056/NEJMoa1008234. PMID: 21449785; PMCID: PMC3114602.

[82] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Aug;60(8):1487-92. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22881367.

[83] Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jun;64(6):675-81. doi: 10.1093/gerona/glp012. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19276189; PMCID: PMC2800805.

[84] de Breij S, Rijnhart JJM, Schuster NA, Rietman ML, Peters MJL, Hoogendijk EO. Explaining the association between frailty and mortality in older adults: The mediating role of lifestyle, social, psychological, cognitive, and physical factors. *Prev Med Rep.* 2021 Oct 7;24:101589. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101589. PMID: 34976648; PMCID: PMC8683887.

[85] Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Dec;63(12):1399-406. doi: 10.1093/gerona/63.12.1399. PMID: 19126855.

[86] Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snih SA, Raji MA, Markides KS. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Sep;53(9):1524-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53511.x. PMID: 16137282; PMCID: PMC1388072.

[87] Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr.* 2002 Feb 27;2:1. doi: 10.1186/1471-2318-2-1. PMID: 11897015; PMCID: PMC88955.

[88] Rockwood K, Abeysondera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc*. 2007 Nov;8(9):595-603. doi: 10.1016/j.jamda.2007.07.012. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17998116.

[89] Uchmanowicz I, Lisiak M, Wontor R, Łoboz-Rudnicka M, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K, Jaarsma T. Frailty Syndrome in cardiovascular disease: clinical significance and research tools. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015 Aug;14(4):303-9. doi: 10.1177/1474515114568059. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25595359.

[90] Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP; Cardiovascular Health Study Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M158-66. doi: 10.1093/gerona/56.3.m158. PMID: 11253157.

[91] Rolfson DB, Majumdar SR, Taher A, Tsuyuki RT. Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med* 2000; 23: 336.

[92] Stevernik N., Slaets J.P.L., Schuurmans H., van Lis M. Measuring frailty: development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *Gerontologist* 2001; 41: 236–237.

[93] Tegels JJ, de Maat MF, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Value of geriatric frailty and nutritional status assessment in predicting postoperative mortality in gastric cancer surgery. *J Gastrointest Surg*. 2014 Mar;18(3):439-45; discussion 445-6. doi: 10.1007/s11605-013-2443-7. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24420730.

[94] Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JE, Tanis BC, Nortier JW, Maartense E. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jul;4(3):218-26. doi: 10.1016/j.jgo.2013.04.001. Epub 2013 Apr 30. PMID: 24070460.

[95] Smets IH, Kempen GI, Janssen-Heijnen ML, Deckx L, Buntinx FJ, van den Akker M. Four screening instruments for frailty in older patients with and without cancer: a diagnostic study. *BMC Geriatr*. 2014 Feb 26;14:26. doi: 10.1186/1471-2318-14-26. PMID: 24571290;

PMCID: PMC3938903.

[96] Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, Schrijvers D. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jan;4(1):32-8. doi: 10.1016/j.jgo.2012.08.001. Epub 2012 Aug 24. PMID: 24071490.

[97] Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc*. 2008 Feb;9(2):71-2. doi: 10.1016/j.jamda.2007.11.005. PMID: 18261696.

[98] Ravindrarajah R, Lee DM, Pye SR, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D, Pendleton N, Finn JD, Tajar A, O'Connell MD, Rockwood K, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Wu FC, O'Neill TW; European Male Aging Study Group. The ability of three different models of frailty to predict all-cause mortality: results from the European Male Aging Study (EMAS). *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Nov-Dec;57(3):360-8. doi: 10.1016/j.archger.2013.06.010. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23871598.

[99] García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, Alfaro A, Larrion JL, Castillo C, Rodriguez-Mañas L. A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 May;15(5):371.e7-371.e13. doi: 10.1016/j.jamda.2014.01.004. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24598478.

[100] Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Schols JM. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist*. 2012 Oct;52(5):619-31. doi: 10.1093/geront/gnr135. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22217462.

[101] Gąsowski J, Piotrowicz K. i wsp. Podręcznik: Geriatria wybrane zagadnienia. Medycyna Praktyczna . ISBN: 978-83-7430-632-4.

[102] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C,

Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):240-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x. PMID: 15324367.

[103] Mossakowska, Malgorzata & A, Więcek & Bledowski, Piotr. (2012). *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce.* Termedia Wydawnictwa Medyczne. ISBN: 978-83-62138-81-4

[104] Gierus J, Mosiołek A, Koweszko T, Kozyra O, Wnukiewicz P, Łoza B, Szulc A. Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych MoCA 7.2.- polska adaptacja metody i badania nad równoważnością [The Montreal Cognitive Assessment 7.2--Polish adaptation and research on equivalency]. *Psychiatr Pol.* 2015 Jan-Feb;49(1):171-9. Polish. doi: 10.12740/PP/24748. PMID: 25844419.

[105] Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Sep;40(9):922-35. doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x. PMID: 1512391.

[106] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.

[107] Sitek E.J., Barczak A., Senderecka M., Zastosowanie jakościowej analizy profilu wykonania skali ACE-III w diagnostyce różnicowej chorób otępiennych. *Aktualn. Neurol.* 2017, 17 (1), p. 34-41.

[108] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Ritz P, Duveau F, Soto ME, Provencher V, Nourhashemi F, Salvà A, Robert P, Andrieu S, Rolland Y, Touchon J, Fitten JL, Vellas B; IANA/IAGG. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging.* 2013 Sep;17(9):726-34. doi: 10.1007/s12603-013-0367-2. PMID: 24154642.

[109] Won CW, Lee Y, Kim S, Yoo J, Kim M, Ng TP, Kim H, Son SJ. Modified Criteria for

Diagnosing "Cognitive Frailty". *Psychiatry Investig*. 2018 Sep;15(9):839-842. doi: 10.30773/pi.2018.05.22. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30235916; PMCID: PMC6166025.

[110] Zhang T, Ren Y, Shen P, Jiang S, Yang Y, Wang Y, Li Z, Yang Y. Prevalence and Associated Risk Factors of Cognitive Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jan 28;13:755926. doi: 10.3389/fnagi.2021.755926. PMID: 35153714; PMCID: PMC8832102.

[111] Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, D'Urso F, Stallone R, Petrucci M, Giannelli G, Quaranta N, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Logroscino G. Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):993-1012. doi: 10.3233/JAD-170963. PMID: 29562543; PMCID: PMC5870024.

[112] Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, Tortelli R, Schilardi A, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jan;18(1):89.e1-89.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2016.10.012. PMID: 28012505.

[113] Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP. Cognitive Frailty and Adverse Health Outcomes: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Mar 1;18(3):252-258. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.015. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27838339.

[114] Zhang XM, Jiao J, Zhu C, Guo N, Liu Y, Lv D, Wang H, Jin J, Wen X, Zhao S, Wu XJ, Xu T. Cognitive Frailty and 30-Day Mortality in a National Cohort of Older Chinese Inpatients. *Clin Interv Aging*. 2021 Mar 4;16:389-401. doi: 10.2147/CIA.S294106. PMID: 33692618; PMCID: PMC7939486.

[115] Gryglewska B, Grodzicki T, Mossakowska M i wsp. (2021) Zjawisko Wielochorobowości. P. Błędowski, T. Grodzicki, M. Mossakowska, T. Zdrojewski (red.), *Polsenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości*

życia związanej ze zdrowiem. Gdański Uniwersytet medyczny, Gdańsk.

[116] Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, Graf C, Michel JP, Gold G, Krause KH, Herrmann FR. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. *J Clin Epidemiol*. 2010 Sep;63(9):1036-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.11.013. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20236800.

[117] van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*. 2009 Jun;47(6):626-33. doi: 10.1097/MLR.0b013e31819432e5. PMID: 19433995.

[118] Sharabiani MT, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Med Care*. 2012 Dec;50(12):1109-18. doi: 10.1097/MLR.0b013e31825f64d0. PMID: 22929993.

[119] Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):576-82. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.031. PMID: 14975466.

[120] <https://www.gracescore.org>

[121] Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 Jun;11(5):344-55. doi: 10.1016/j.jamda.2009.11.003. Epub 2010 May 8. PMID: 20511102.

[122] Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz B, Kowalczyk K, Gobbens RJ. Validity and Reliability of the Polish Version of the Tilburg Frailty Indicator (TFI). *J Frailty Aging*. 2016;5(1):27-32. doi: 10.14283/jfa.2015.66. PMID: 26980366.

[123] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.

- [124] Stańczak Joanna, MMSE: polska normalizacja, Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2010, ISBN: 9788360733707
- [125] Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, Robbins JA, Gardin JM. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998 Feb 25;279(8):585-92. doi: 10.1001/jama.279.8.585. PMID: 9486752.
- [126] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B; After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1057-1065. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26794722.
- [127] Kaura A, Sterne JAC, Trickey A, Abbott S, Mulla A, Glampson B, Panoulas V, Davies J, Woods K, Omigie J, Shah AD, Channon KM, Weber JN, Thursz MR, Elliott P, Hemingway H, Williams B, Asselbergs FW, O'Sullivan M, Lord GM, Melikian N, Johnson T, Francis DP, Shah AM, Perera D, Kharbanda R, Patel RS, Mayet J. Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):623-634. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30930-2. PMID: 32861307; PMCID: PMC7456783.
- [128] Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Sep;4(5):496-502. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961375. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21878670; PMCID: PMC4182923.
- [129] Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: A structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar;7(2):166-175. doi: 10.1177/2048872617700873. Epub 2017 Mar 20. PMID: 29064267.

[130] White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGY to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Jun;5(3):231-42. doi: 10.1177/2048872615581502. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25897147.

[131] Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R. Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016 May 5;11:553-62. doi: 10.2147/CIA.S99842. PMID: 27217737; PMCID: PMC4862345.

[132] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Marco Del Castillo Á, Rincón Díaz LM, Lozano Granero C, Valverde Gómez M, Pastor Pueyo P, Del Val Martín D, Pardo Sanz A, Monteagudo Ruiz JM, Recio-Mayoral A, Salvador Ramos L, Marzal Martín D, Camino López A, Jiménez Mena M, Zamorano Gómez JL. Frailty predicts major bleeding within 30days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:590-593. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.268. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27513656.

[133] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2397-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22064593.

[134] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M, Andersson D, Carlsson P. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Oct;21(10):1216-24. doi: 10.1177/2047487313490257. Epub 2013 May 3. PMID: 23644488.

[135] Kang L, Zhang SY, Zhu WL, Pang HY, Zhang L, Zhu ML, Liu XH, Liu YT. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2015 Nov;12(6):662-7. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.010. PMID: 26788044; PMCID: PMC4712373.

- [136] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Martín Asenjo R, Recio-Mayoral A, Salvador Ramos L, Marzal Martín D, Camino López A, Jiménez Mena M, Zamorano Gómez JL. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Sep;5(5):434-40. doi: 10.1177/2048872616644909. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091834.
- [137] Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013 Dec;29(12):1610-5. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.016. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24183299.
- [138] Xie W, Zheng F, Yan L, Zhong B. Cognitive Decline Before and After Incident Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3041-3050. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.019. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1274. PMID: 31221251.
- [139] Volonghi I, Pendlebury ST, Welch SJ, Mehta Z, Rothwell PM. Cognitive outcomes after acute coronary syndrome: a population based comparison with transient ischaemic attack and minor stroke. *Heart*. 2013 Oct;99(20):1509-14. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304207. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23872589.
- [140] Zhao E, Lowres N, Woolaston A, Naismith SL, Gallagher R. Prevalence and patterns of cognitive impairment in acute coronary syndrome patients: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Feb;27(3):284-293. doi: 10.1177/2047487319878945. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31645116.
- [141] Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Feb 19;6:26. doi: 10.3389/fmed.2019.00026. PMID: 30838210; PMCID: PMC6389599.
- [142] Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, Carrière I, Ritchie K, Rouaud O, Tzourio C, Dartigues JF, Amieva H. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Sep;60(9):1708-12. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04142.x. PMID: 22985143.

- [143] Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandin C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):113-22. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.223. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23245560.
- [144] Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, Tortelli R, Schilardi A, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jan;18(1):89.e1-89.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2016.10.012. PMID: 28012505.
- [145] Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, Miñana G, García-Blas S, Valero E, Núñez E, Sanchis J. Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non ST-segment acute coronary syndrome: The role of frailty. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:456-458. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.151. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27870976.
- [146] Rittger H, Stadelmaier C, Kieschnick T, Büber D, Rank K, Vitali-Serdoz L, Bastian D, Waliszewski M. Impact of Different Geriatric Conditions on Choice of Therapy and In-Hospital Outcomes in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Interv Aging*. 2020 May 25;15:723-731. doi: 10.2147/CIA.S249017. PMID: 32546990; PMCID: PMC7259445.
- [147] Singh M, Rihal CS, Roger VL, Lennon RJ, Spertus J, Jahangir A, Holmes DR Jr. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2008 Nov;94(11):1424-8. doi: 10.1136/hrt.2007.126649. Epub 2007 Oct 8. PMID: 17923464; PMCID: PMC2731585.
- [148] Anand A, Cudmore S, Robertson S, Stephen J, Haga K, Weir CJ, Murray SA, Boyd K, Gunn J, Iqbal J, MacLulich A, Shenkin SD, Fox KAA, Mills N, Denvir MA. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction. *BMC Geriatr*. 2020 Mar 13;20(1):102. doi: 10.1186/s12877-020-1500-9. PMID: 32164580; PMCID: PMC7069195.

[149] Dodson JA, Hochman JS, Roe MT, Chen AY, Chaudhry SI, Katz S, Zhong H, Radford MJ, Udell JA, Bagai A, Fonarow GC, Gulati M, Enriquez JR, Garratt KN, Alexander KP. The Association of Frailty With In-Hospital Bleeding Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction: Insights From the ACTION Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Nov 26;11(22):2287-2296. doi: 10.1016/j.jcin.2018.08.028. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Apr 8;12(7):695-696. PMID: 30466828; PMCID: PMC6260951.

[150] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Marco Del Castillo Á, Rincón Díaz LM, Lozano Granero C, Valverde Gómez M, Pastor Pueyo P, Del Val Martín D, Pardo Sanz A, Monteagudo Ruiz JM, Recio-Mayoral A, Salvador Ramos L, Marzal Martín D, Camino López A, Jiménez Mena M, Zamorano Gómez JL. Frailty predicts major bleeding within 30days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:590-593. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.268. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27513656.

[151] Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, Aboal J, Abu-Assi E, Marín F, Bueno H, Alegre O, López-Palop R, Vidán MT, Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Vilardell P, Sionis A, Vives-Borrás M, Sanchís J, Bañeras J, Rafecas A, Llibre C, López J, González-Salvado V, Cequier À; LONGEVO-SCA Registry Investigators. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thromb Haemost.* 2018 Mar;118(3):581-590. doi: 10.1055/s-0038-1623532. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29536466.

[152] Sujino Y, Tanno J, Nakano S, Funada S, Hosoi Y, Senbonmatsu T, Nishimura S. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2015 Sep;66(3):263-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.001. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25547740.

[153] Bagai A, Chen AY, Udell JA, Dodson JA, McManus DD, Maurer MS, Enriquez JR, Hochman J, Goyal A, Henry TD, Gulati M, Garratt KN, Roe MT, Alexander KP. Association of Cognitive Impairment With Treatment and Outcomes in Older Myocardial Infarction Patients: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17):e012929. doi: 10.1161/JAHA.119.012929. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31462138; PMCID: PMC6755847.

- [154] Zhang F, Mohamed MO, Ensor J, Peat G, Mamas MA. Temporal Trends in Comorbidity Burden and Impact on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndrome Using the Elixhauser Comorbidity Index Score. *Am J Cardiol.* 2020 Jun 1;125(11):1603-1611. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.044. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32279838.
- [155] Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Martin-Acuna A, Pastor Pueyo P, Del Val Martín D, Marco Del Castillo Á, Recio-Mayoral A, Martin-Asenjo R, Garcia-Guerrero A, Caravaca-Perez P, Camino Lopez A, Jimenez-Mena M, Zamorano JL. The Role of Frailty in Acute Coronary Syndromes in the Elderly. *Gerontology.* 2018;64(5):422-429. doi: 10.1159/000488390. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29860244.
- [156] Alegre O, Formiga F, López-Palop R, Marín F, Vidán MT, Martínez-Sellés M, Carol A, Sionis A, Díez-Villanueva P, Aboal J, Palau-Vendrel A, Bueno H, Rivera AP, Sanchís J, Abu-Assi E, Corbí M, Castillo JC, Bañeras J, González-Salvado V, Cequier À, Ariza-Solé A; LONGEVO-SCA registry investigators. An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Apr;19(4):296-303. doi: 10.1016/j.jamda.2017.10.007. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29153753.
- [157] Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, Neely D, Ford G, Kunadian V; ICON-1 Study Investigators. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: An analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:45-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.086. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30287058.
- [158] Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, Ventura S, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, Bertomeu-González V, Núñez E, Núñez J. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):784-91. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25440808.
- [159] Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Valero E, Ruescas-Nicolau MA, Ezzatvar Y, Sastre C, García-Blas S, Mollar A, Bertomeu-González V, Miñana G, Núñez J. Prognostic Value of

Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jun;92(6):934-939. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.01.018. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28389067.

[160] Blanco S, Ferrières J, Bongard V, Toulza O, Sebai F, Billet S, Biendel C, Lairez O, Lhermusier T, Boudou N, Campelo-Parada F, Roncalli J, Galinier M, Carrié D, Elbaz M, Bouisset F. Prognosis Impact of Frailty Assessed by the Edmonton Frail Scale in the Setting of Acute Coronary Syndrome in the Elderly. *Can J Cardiol.* 2017 Jul;33(7):933-939. doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.026. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28668143.

[161] Ekerstad N, Pettersson S, Alexander K, Andersson D, Eriksson S, Janzon M, Lindenberger M, Swahn E, Alfredsson J. Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: A follow-up after more than 5 years. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Nov;25(17):1813-1821. doi: 10.1177/2047487318799438. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30247067.

[162] Gharacholou SM, Reid KJ, Arnold SV, Spertus J, Rich MW, Pellikka PA, Singh M, Holsinger T, Krumholz HM, Peterson ED, Alexander KP. Cognitive impairment and outcomes in older adult survivors of acute myocardial infarction: findings from the translational research investigating underlying disparities in acute myocardial infarction patients' health status registry. *Am Heart J.* 2011 Nov;162(5):860-869.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.005. PMID: 22093202; PMCID: PMC3410733.

[163] Prasitlumkum N, Doyle KS, Ding KR, Natarajan B, Mukherjee A, Varadarajan P, Pai RG. The impact of cognitive impairment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: a systematic review and meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2022 Jan 1;31(1):e59-e66. doi: 10.1097/MCA.0000000000001049. PMID: 34010188.

[164] Esteve Pastor M.A., Martin E., Alegre O., Castillo Dominguez J.C., Formiga F., et al. Relationship of Charlson Comorbidity Index with adverse events in elderly patients with Acute Coronary Syndromes: an analysis from LONGEVO-SCA Registry https://academic.oup.com/euroheartj/article/40/Supplement_1/ehz748.0854/5595672 by guest on 05 October 2020.

[165] Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, Aboal J, Abu-Assi E, Marín F, Bueno H, Alegre O, López-Palop R, Vidán MT, Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Vilardell P, Sionis A, Vives-Borrás M, Sanchís J, Bañeras J, Rafecas A, Llibre C, López J, González-Salvado V, Cequier À; LONGEVO-SCA Registry Investigators. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thromb Haemost.* 2018 Mar;118(3):581-590. doi: 10.1055/s-0038-1623532. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29536466.

[166] Kwok CS, Martinez SC, Pancholy S, Ahmed W, Al-Shaibi K, Potts J, Mohamed M, Kontopantelis E, Curzen N, Mamas MA. Effect of Comorbidity On Unplanned Readmissions After Percutaneous Coronary Intervention (From The Nationwide Readmission Database). *Sci Rep.* 2018 Jul 24;8(1):11156. doi: 10.1038/s41598-018-29303-y. PMID: 30042466; PMCID: PMC6057975.

[167] Zhang F, Bharadwaj A, Mohamed MO, Ensor J, Peat G, Mamas MA. Impact of Charlson Co-Morbidity Index Score on Management and Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020 Sep 1;130:15-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.022. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32693918.

[168] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005 Apr 26;111(16):2042-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000162477.70955.5F. Epub 2005 Apr 11. PMID: 15824203.

[169] Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nakayama N, Kiyokuni M, Sumita S, Ebina T, Kosuge M, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Endo M, Maejima N, Saka K, Hashiba K, Okada K, Taguri M, Morita S, Sugiyama S, Ogawa H, Sashika H, Umemura S, Kimura K. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 14;61(19):1964-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.020. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23500222.