

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w formie cyklu publikacji

**Wpływ zespołu kruchości na wyniki leczenia i rokowanie pacjentów w
wieku ≥ 65 lat z ostrym zespołem wieńcowym.**

Autor: lek. Wojciech Nowak

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Ilona Kowalik

Warszawa 2024

SPIS TREŚCI	Strona
1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej	4
2. Wykaz stosowanych skrótów	5
3. Wstęp	6
4. Cele badawcze	10
5. Materiał i metodyka	11
5.1. Grupa badana	11
5.2. Ocena zespołu kruchości	11
5.3. Ocena powikłań wewnątrzszpitalnych	14
5.4. Pobranie materiału i oznaczenia biochemiczne	15
5.5. Analiza statystyczna	15
6. Omówienie wyników publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej	18
6.1. Publikacja nr 1	18
6.1.1. Charakterystyka badanej populacji	18
6.1.2. Ocena występowania zespołu kruchości	20
6.1.3. Związek zespołu kruchości ze śmiertelnością ogólną i nieplanowaną rehospitalizacją	21
6.2. Publikacja nr 2	25
6.2.1. Charakterystyka badanej populacji	25
6.2.2. Związek zespołu kruchości z powikłaniami wewnątrzszpitalnymi	25
6.3. Publikacja nr 3	27
6.3.1. Charakterystyka badanej populacji	27
6.3.2. Analiza oznaczenia markerów B2M i NSE	27
6.3.3. Związek markerów NSE i B2M ze śmiertelnością ogólną i nieplanowaną rehospitalizacją	29
7. Dyskusja	31
8. Podsumowanie i główne wnioski z badania	36
9. Piśmiennictwo	37
10. Streszczenie w języku polskim	42
11. Streszczenie w języku angielskim	49
12. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej	55

1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

Prace oryginalne:

1. *Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged ≥ 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome.*

Nowak W, Kowalik I, Kuzin M, Krauze A, Mierzynska A, Sadowy E, Marcinkiewicz K, Stepinska J.: J Geriatr Cardiol. 2022 May 28;19(5):343-353. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.010

IF 2.5

2. *The impact of frailty on in-hospital complications in elderly patients with acute coronary syndrome.*

Nowak W, Kowalik I, Nowicki M, Cichocki T, Stepinska J. J Geriatr Cardiol. 2023; 20(3): E1–E11. doi.org/10.26599/1671-5411.2023.03.003

IF 1.8

3. *Evaluation of beta-2-microglobulin and neuron-specific enolase as prognostic factors in patients over 65 years of age with frailty syndrome hospitalized for acute coronary syndrome.*

Nowak W, Kowalik I, Stępińska J. Coron Artery Dis. 2024 Aug 1;35(5):353-359. doi: 10.1097/MCA.0000000000001343. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38411209

IF 1.5

2. Wykaz stosowanych skrótów

AF	migotanie przedsionków (<i>ang. atrial fibrillation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole pod krzywą (<i>ang. area under curve</i>)
AVB	blok przedsionkowo-komorowy (atrio-ventricular block)
BMI	wskaźnik masy ciała (<i>ang. body mass index</i>)
B2M	beta-2-mikroglobulina
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>ang. coronary artery bypass graft</i>)
CFS	Clinical Frailty Scale
CI	przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
EFS	Edmonton Frail Scale
FS	zespół kruchości (<i>ang. frailty syndrome</i>)
HF	niewydolność serca (<i>ang. heart failure</i>)
Hgb	hemoglobina
HR	współczynnik hazardu (<i>ang. hazard ratio</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>ang. left ventricular ejection fraction</i>)
NSE	enolaza swoista dla neuronów (<i>ang. neuron-specific enolase</i>)
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (<i>ang. non-ST-elevation myocardial infarction</i>)
OITK	oddział intensywnej terapii kardiologicznej
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OZW	ostry zespół wieńcowy
PEA	aktywność elektryczna bez tętna (<i>ang. pulseless electrical activity</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (<i>ang. percutaneous coronary intervention</i>)
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
SNI	ciche uszkodzenie neuronów (<i>ang. silent neuronal injury</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (<i>ang. ST-elevation myocardial infarction</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (<i>ang. transient ischemic attack</i>)
UA	niestabilna dusznica bolesna (<i>ang. unstable angina</i>)
ZUM	zakażenie układu moczowego

3. Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba wieńcowa i ostry zespół wieńcowy (OZW) stanowią główną przyczynę zgonów na świecie.^[1] Wiek jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z chorobą wieńcową i OZW. Ponad 60% pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW stanowią osoby w starszym wieku, a ich liczba będzie wzrastać w miarę postępującego starzenia się społeczeństwa. Wyniki leczenia i rokowanie chorych w wieku podeszłym są gorsze niż w młodszej populacji.^[2-4] Osoby w wieku podeszłym stanowią bardzo heterogenną grupę pacjentów, a na ich stan funkcjonalny wpływa wiele czynników m.in genetycznych, środowiskowych, psychologicznych czy społecznych, z czego mogą wynikać rozbieżności pomiędzy wiekiem biologicznym a metrykalnym. Jednym z głównych czynników pogarszających rokowanie w tej grupie wiekowej jest zespół kruchości (*frailty syndrome*, FS). FS jest definiowany jako stan wyczerpania rezerw fizjologicznych ustroju, powodujący zwiększoną podatność organizmu na działanie czynników stresogennych, przyczyniając się do zaburzenia homeostazy wielu narządów. Osoby z FS cechuje gorsze funkcjonowanie w wielu sferach życia codziennego oraz zwiększone ryzyko powikłań, takich jak upadki, hospitalizacje czy zgon.^[5,6] Etiopatogeneza FS jest nie do końca poznana, podejrzewa się udział wielu różnych czynników, takich jak: przewlekły stan zapalny, zaburzenia hormonalne, immunologiczne i metaboliczne, sarkopenia, wielochorobowość czy niekorzystne czynniki socjoekonomiczne. Wskazują na to wyniki badań, w których u osób z FS stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, interleukiny 6 i 1B, d-dimerów oraz obniżone stężenie witaminy D i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, jednak do tej pory nie udało się znaleźć jednego, specyficznego dla FS markera.^[7,8]

Istnieją dwa główne modele definiujące FS: model fenotypowy oraz model kumulacji deficytów. Model fenotypowy, zaproponowany przez Fried i wsp. definiuje FS jako obniżenie sprawności fizycznej i składa się z 5 elementów: niezamierzona utrata masy ciała, uczucie wyczerpania, osłabienie (na podstawie pomiaru siły uścisku dłoni), spowolnienie chodu oraz niska aktywność fizyczna.^[5] FS można rozpoznać, jeśli u pacjenta występują co najmniej 3 z 5 kryteriów. Spełnienie 1 lub 2 kryteriów wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia FS (*pre-frailty*), w przypadku braku spełnienia jakiegokolwiek kryterium, nie rozpoznaje się FS. Wykazano, że występowanie FS

oceniane za pomocą skali Fried silnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością oraz zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaną chorobą wieńcową, po przebytej angioplastyce wieńcowej oraz u chorych z OZW.^[9-13]

Model skumulowanego deficytu opisuje FS jako kumulację wielu deficytów, w tym objawów podmiotowych i przedmiotowych, nieprawidłowych wyników laboratoryjnych, chorób współistniejących oraz objawów niepełnosprawności. Wyliczany na tej podstawie wskaźnik kruchości (*frailty index*) określa stopień nasilenia FS.^[14] Na bazie modelu kumulacji deficytów dostępna jest skala: Edmonton Frail Scale (EFS), Clinical Frailty Scale (CFS) oraz skala FRAIL. Skala EFS składa się z serii prostych pytań oraz zadań, które oceniają m.in. funkcje poznawcze (za pomocą "testu zegara"), wsparcie społeczne, przebyte hospitalizacje, stosowane leki, stan odżywienia, nastrój, funkcje fizjologiczne oraz sprawność funkcjonalną (za pomocą testu "wstań i idź"). W zależności od łącznej liczby deficytów w każdym z elementów, pacjenta ocenia się jako osobę z FS, zagrożonego rozwojem FS lub zdrowego. Udowodniono, że FS oceniany za pomocą skali EFS jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym średnio- i długoterminowej śmiertelności u pacjentów w wieku podeszłym z OZW.^[15,16]

CFS to 9-punktowa skala, w której ocenia się stopień samodzielności danej osoby, współchorobowość oraz sprawność funkcjonalną i na tej podstawie kwalifikuje się pacjenta do danej grupy. Kategorie 1-3 wskazują na brak występowania FS, natomiast kategorie 4-9 wskazują na narastający stopień zaawansowania FS od stadium „pre-frailty” do ciężkiej postaci FS. Wykazano, że skala CFS silnie i niezależnie prognozuje wewnątrzszpitalną oraz roczną śmiertelność u pacjentów z OZW, a także koreluje z długością hospitalizacji i częstością nieplanowych rehospitalizacji.^[17-19]

Skala FRAIL ocenia 5 elementów: zmęczenie (Fatigue), odporność przy wchodzeniu po schodach (Resistance), sprawność przy chodzeniu (Ambulation), współchorobowość (Illness) i niezamierzoną utratę masy ciała (Loss of weight). Spełnienie co najmniej 3 z 5 kryteriów wskazuje na obecność FS, spełnienie 1 lub 2 kryteriów wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia FS („pre-frailty”), w przypadku braku spełnienia jakiegokolwiek kryterium, pacjent jest bez cech FS. Udowodniono, że FS oceniany za pomocą tej skali jest niezależnym czynnikiem krótko- i długoterminowej śmiertelności u pacjentów z OZW oraz koreluje z częstością ponownych nieplanowych

rehospitalizacji.^[20,21]

Dane z literatury wskazują, że FS jest powszechny u pacjentów w wieku podeszłym leczonych z powodu OZW, a częstość występowania szacuje się na 5% do nawet 48%.^[22,23] Mimo, iż FS stanowi ważny element w stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych, to pacjenci nie są rutynowo oceniani pod kątem jego występowania. Wynika to m.in. z często czasochłonnych i niepraktycznych narzędzi do oceny FS, zwłaszcza trudnych do zastosowania u osób hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej (OITK), dlatego w tej grupie pacjentów pozostaje niejasne, które narzędzie jest najlepsze i powinno być preferowane do codziennego użytku. Ponadto, ta populacja pacjentów jest często wykluczana z randomizowanych badań klinicznych, przez co brakuje rzetelnych rekomendacji dotyczących sposobu i momentu oceny FS, dedykowanych do tego narzędzi diagnostycznych, a także informacji dotyczących wpływu FS na ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych, takich jak krwawienia, infekcje, arytmie, ostre uszkodzenie nerek (AKI), delirium, udar/przemijający atak niedokrwienności (TIA), hipoglikemia, ostre uszkodzenie wątroby i długość hospitalizacji w OITK czy wpływu na zastosowane leczenie.^[23] Brakuje również danych na temat markerów mogących być "wyznacznikiem" kruchości, które pozwoliłyby dokładniej oszacować ryzyko w tej grupie pacjentów, a także mogłyby być użyteczne u osób, u których z różnych przyczyn aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne mają ograniczone zastosowanie. Wydaje się, że beta-2- mikroglobulina (B2M) oraz enolaza swoista dla neuronów (NSE) mogą spełnić tę rolę. B2M jest to białko wchodzące w skład układu antygenów zgodności tkankowej. Jest markerem m.in. chorób limfoproliferacyjnych, a także wczesnym markerem dysfunkcji nerek. Wykazano związek między podwyższonym poziomem B2M, a występowaniem FS oraz zwiększoną śmiertelnością pacjentów w wieku podeszłym.^[24,25] Z kolei NSE jest to enzym cytoplazmatyczny, biorący udział w reakcji glikolizy, występujący m.in. w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i jest markerem uszkodzenia tych komórek. Istnieją liczne doniesienia na temat prognostycznego znaczenia NSE w urazach OUN, udarach mózgu, po zatrzymaniu krążenia, czy u krytycznie chorych w Oddziałach Intensywnej Terapii. Obecne są również dane, wskazujące na związek pomiędzy poziomem NSE, a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych po zabiegach operacyjnych (w tym operacjach pomostowania aortalno-więcowego), a także związek z otyłością i jej szkodliwym wpływem na funkcjonowanie OUN, w tym na zaburzenia funkcji poznawczych.^[26-28]

Ponadto, Aykan i wsp. wykazali podwyższony poziom NSE u części pacjentów po zabiegach angioplastyki wieńcowej z powodu OZW, wskazując na zwiększone ryzyko „cichego uszkodzenia neuronów” („silent neuronal injury” SNI), definiowanego jako nieme klinicznie uszkodzenie komórek OUN, wynikające z embolizacji drobnych naczyń krwionośnych. Częstość występowania SNI wzrasta z wiekiem oraz jest częstym zjawiskiem u pacjentów z demencją.^[29]

4. Cele badawcze

Celem badania jest ocena wpływu FS na wyniki leczenia i rokowanie pacjentów w wieku ≥ 65 lat z OZW:

1. Ocena i porównanie wartości rokowniczej różnych skal do oceny FS w populacji osób ≥ 65 lat z OZW i wybór najbardziej odpowiedniej skali do stosowania w codziennej praktyce w warunkach OITK (publikacja nr 1).
2. Wpływ FS na ryzyko wystąpienia wewnątrzszpitalnych powikłań w populacji osób ≥ 65 lat z OZW (publikacja nr 2).
3. Ocena wartości markerów: NSE i B2M jako czynników prognostycznych w populacji osób ≥ 65 lat z OZW i FS (publikacja nr 3).

5. Materiał i metodyka

Projekt został zaaprobowany i uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Kardiologii w ramach pracy statutowej nr 3.19/III/18.

5.1. Grupa badana

Do badania włączeni zostali pacjenci w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowani w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie od czerwca 2018 do listopada 2020 roku z powodu OZW. Kryteria włączenia to: wiek ≥ 65 lat oraz OZW, definiowany zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilna dusznica bolesna.^[30,31] Kryteria wyłączenia obejmują: brak zgody na udział w badaniu, pacjenci nieprzytomni i wentylowani mechanicznie oraz zaburzenia mowy, wzroku i słuchu uniemożliwiające ocenę na podstawie skal FS. Wizyty kontrolne przeprowadzono za pomocą kontaktu telefonicznego z pacjentem lub z osobą wyznaczoną przez chorego do informowania o stanie jego zdrowia. Informacje na temat historii choroby, przyjmowanych leków oraz chorób współistniejących zebrano na podstawie wywiadu lekarskiego oraz z dokumentacji medycznej.

5.2. Ocena zespołu kruchości

Ocenę FS przeprowadzano najszybciej jak to było możliwe od momentu przyjęcia pacjenta do OITK, z wyjątkiem testów funkcjonalnych, które przeprowadzano natychmiast po uruchomieniu pacjenta.

FS badano za pomocą 4 zwalidowanych skal: 1) kryteria Fried (skala referencyjna), 2) Edmonton Frail Scale (EFS), 3) FRAIL scale, 4) Clinical Frailty Scale (CFS).

1) Skala Fried składa się z pięciu kryteriów:

<i>Utrata masy ciała</i>	<i>Niezamierzona utrata masy ciała ($\geq 4,5$ kg w ciągu ostatniego roku)</i>
<i>Wyczerpanie</i>	<i>Na podstawie dwóch pytań ze skali CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale): „Jak często w ciągu ostatniego tygodnia miałeś poczucie, że wszystko, co zrobiłeś/aś, było wysiłkiem?” oraz „Jak często w ciągu ostatniego tygodnia czuleś/aś, że nie możesz ruszyć dalej. Odpowiedź: „przez umiarkowaną ilość czasu (3-4 dni)” lub „przez większość czasu” na którekolwiek z tych pytań spełniało kryterium wyczerpania.</i>
<i>Niska aktywność fizyczna</i>	<i>Na podstawie Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire. Aktywność fizyczna < 383 kcal/tydz. (mężczyźni) i < 270 kcal/tydz. (kobiety).</i>
<i>Szybkość chodu</i>	<i>czas potrzebny na przejście 4,57 metra w linii prostej: ≥ 7 sekund: • mężczyźni: wzrost ≤ 173 cm • kobiety: wzrost ≤ 159 cm</i>

	<p>≥ 6 sekund:</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni: wzrost >173 cm kobiety: wzrost >159 cm 																		
Siła uścisku dłoni	<p>Wynik siły uścisku dłoni na dynamometrze:</p> <p>mężczyźni:</p> <table border="1"> <tr> <td>wskaźnik masy ciała (kg/m²)</td> <td>Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)</td> </tr> <tr> <td>≤24</td> <td>≤29</td> </tr> <tr> <td>24,1-28</td> <td>≤30</td> </tr> <tr> <td>>28</td> <td>≤32</td> </tr> </table> <p>kobiety:</p> <table border="1"> <tr> <td>wskaźnik masy ciała (kg/m²)</td> <td>Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)</td> </tr> <tr> <td>≤23</td> <td>≤17</td> </tr> <tr> <td>23,1-26</td> <td>≤17,3</td> </tr> <tr> <td>26,1-29</td> <td>≤18</td> </tr> <tr> <td>>29</td> <td>≤21</td> </tr> </table>	wskaźnik masy ciała (kg/m ²)	Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)	≤24	≤29	24,1-28	≤30	>28	≤32	wskaźnik masy ciała (kg/m ²)	Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)	≤23	≤17	23,1-26	≤17,3	26,1-29	≤18	>29	≤21
wskaźnik masy ciała (kg/m ²)	Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)																		
≤24	≤29																		
24,1-28	≤30																		
>28	≤32																		
wskaźnik masy ciała (kg/m ²)	Punkt odcięcia dla siły uścisku (kg)																		
≤23	≤17																		
23,1-26	≤17,3																		
26,1-29	≤18																		
>29	≤21																		

FS stwierdzano, gdy spełnione zostały co najmniej 3 z 5 kryteriów. Pre-frailty stwierdzano, gdy spełnione zostało 1 lub 2 z 5 kryteriów. U pacjentów nie spełniających żadnego z kryteriów nie stwierdzano FS, ani pre-frailty.

2) Skala EFS składa się z serii pytań i zadań, oceniających następujące elementy:

Oceniane domeny	Opis	0 punktów	1 punkt	2 punkty
Funkcje poznawcze Test zegara	Proszę sobie wyobrazić, że narysowane koło to zegar. Proszę umieścić liczby we właściwych miejscach, a następnie ułożyć wskazówki, aby wskazywały godzinę „dziesięć po jedenastej”	Bez błędów	Drobne błędy w odstępach między liczbami	Inne błędy
Ogólny stan zdrowia	Ile razy w ciągu ostatniego roku byłeś/aś hospitalizowany/a?	0	1-2	>2
	Jak ogólnie opisałbyś/opisałabyś swoje zdrowie?	bardzo dobre, dobre	Dostateczne	Słabe
Niezależność funkcjonalna	W ilu z poniższych czynności potrzebujesz pomocy? (przygotowanie posiłków, zakupy, transport, telefon, sprzątanie, pranie, gospodarowanie pieniędzmi, przyjmowanie leków)	0–1	2-4	5-8
Wsparcie społeczne	Czy gdy potrzebujesz pomocy, możesz liczyć na kogoś, kto chce i jest w stanie sprostać Twoim potrzebom?	Zawsze	Czasami	Nigdy
Leki	Czy regularnie zażywasz pięć lub więcej różnych leków na receptę?	Nie	Tak	
	Czy zdarza się, że zapominasz o zażyciu leków na receptę?	Nie	Tak	
Odżywienie	Czy ostatnio schudłeś/aś i Twoje ubranie stało się luźniejsze?	Nie	Tak	
Nastroj	Czy często czujesz się smutny/a?	Nie	Tak	
Nietrzymanie moczu	Czy masz problem z utratą kontroli nad oddawaniem moczu?	Nie	Tak	
Sprawność funkcjonalna Test wstań i idź	Proszę, żebyś siedział/a na krześle z opartymi plecami. Następnie, gdy powiem „START”, proszę wstać i w bezpiecznym i wygodnym tempie podejść do znaku na podłodze (w odległości 3 m), wrócić na krzesło i usiąść.	0–10 sekund	11–20 sekund	>20 sekund, pacjent nie jest w stanie lub wymaga pomocy

FS stwierdzano, gdy suma wszystkich składowych wynosiła 8–17 punktów. Stan pre-frailty stwierdzano, gdy łączny wynik wynosił 6–7 punktów. U pacjentów u których łączny wynik mieścił się w przedziale 0–5 punktów, nie stwierdzano FS, ani pre-frailty.

3) Skala FRAIL (fatigue, resistance, ambulation, illnesses, loss of weight) składa się z pięciu kryteriów:

Zmęczenie	„Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni czuleś/aś się zmęczony/a?” 1 = cały czas, 2 = przez większość czasu, 3 = czasami, 4 = trochę czasu, 5 = wcale. Odpowiedzi „1” lub „2” są oceniane jako 1 punkt, a wszystkie pozostałe jako 0 punktów.
Wytrzymałość	„Czy samodzielnie i bez pomocy masz trudności z przejściem 10 schodów bez odpoczynku?” 1 punkt = Tak, 0 punktów = Nie.
Mobilność	„Czy sam/a i bez pomocy masz trudności z przejściem kilkuset metrów?” 1 punkt = Tak, 0 punktów = Nie.
Choroby	„Czy lekarz kiedykolwiek powiedział, że masz jedną z chorób: nadciśnienie, cukrzyca, rak (innego niż niewielki rak skóry), przewlekłą chorobę płuc, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, dusznica bolesna, astma, zapalenie stawów, udar i choroba nerek? 0–4 = 0 punktów, 5–11 = 1 punkt.
Utrata masy ciała	Niezamierzona utrata masy ciała o 5% lub więcej. Jeśli Tak – 1 punkt

FS stwierdzano, gdy spełnione zostały co najmniej 3 z 5 kryteriów. Pre-frailty stwierdzano, gdy spełnione zostało 1 lub 2 z 5 kryteriów. U pacjentów nie spełniających żadnego z kryteriów nie stwierdzano FS, ani pre-frailty.

4) Skala CFS to 9-punktowa skala oceniająca stopień FS na podstawie wielu elementów takich jak choroby współistniejące, stan funkcjonalny i funkcje poznawcze.

Kategoria	Symptomy
1. Bardzo sprawny	Solidny, aktywny, energiczny, dobrze zmotywowany i wysportowany; osoby te często regularnie ćwiczą i należą do grupy o najlepszej sprawności fizycznej w swoim wieku
2. Sprawny	Bez aktywnej choroby, ale w gorszej kondycji niż osoby z kategorii 1
3. Dobry, z leczoną chorobą współistniejącą	Objawy choroby są dobrze kontrolowane w porównaniu z objawami w kategorii 4
4. Podatny	Osoby te nie są zależne, ale często skarżą się na „spowolnienie” lub objawy choroby
5. Łagodna kruchość	Z ograniczoną zależnością od innych w zakresie instrumentalnych czynności życia codziennego
6. Umiarkowana kruchość	Potrzebna jest pomoc zarówno w instrumentalnych, jak i nieinstrumentalnych czynnościach życia codziennego
7. Ciężka kruchość	Całkowicie zależny od innych w codziennych czynnościach lub nieuleczalnie chory
8. Bardzo ciężka kruchość	Pacjent leżący, całkowicie zależny od innych
9. Stan terminalny	Pacjent terminalny; osoby z przewidywaną długością życia <6 miesięcy

FS stwierdzano, gdy pacjenta przypisano do kategorii 5–9. Gdy pacjenta przypisano do kategorii 4, rozpoznawano pre-frailty S. U pacjentów przydzielonych do kategorii 1–3 nie stwierdzano FS, ani pre-frailty.

5.3. Ocena powikłań wewnątrzszpitalnych

Krwawienia klasyfikowano według kryteriów GUSTO^[32]:

- Ciężkie lub zagrażające życiu krwawienie: krwotok śródmózgowy lub krwawienie powodujące znaczne zaburzenia hemodynamiczne wymagające leczenia
- Umiarkowane krwawienie: wymaga transfuzji krwi, ale nie powoduje zaburzeń hemodynamicznych
- Łagodne krwawienie: każde krwawienie niespełniające powyższych kryteriów

AKI rozpoznawano i klasyfikowano zgodnie z wytycznymi Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury KDIGO 2012^[33]:

Stopień	Stężenie kreatyniny w surowicy	Diureza
1	wzrost 1,5–1,9 × w stosunku do stężenia wyjściowego lub $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	<0,5 ml/kg mc./h przez 6–12 h
2	wzrost 2,0–2,9 × w stosunku do stężenia wyjściowego	<0,5 ml/kg mc./h przez ≥ 12 h
3	wzrost 3 × w stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatyninemia $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego	<0,3 ml/kg mc./h przez ≥ 24 h lub bezmocz przez ≥ 12 h

Delirium definiowano wg skali CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit).^[34] Zaburzenia rytmu serca, w tym blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia Mobitza typu II (AVB 2^o), blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia (AVB 3^o), utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, aktywność elektryczną bez tętna (PEA) oraz asystolię, zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego.^[35,36] Uwzględniano wszystkie przypadki arytmii, które wystąpiły podczas hospitalizacji, natomiast nie uwzględniono zdarzeń, które miały miejsce w momencie przyjęcia do szpitala.

Uszkodzenie wątroby definiowano jako zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej (AST, ALT) podczas hospitalizacji ≥ 3 razy powyżej górnej granicy normy. Hipoglikemię definiowano jako poziom glukozy ≤ 70 mg/dl. Udar mózgu/TIA rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, badań obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) oraz opinii neurologa. Infekcje rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych (leukocytoza, stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny), zdjęć radiologicznego klatki piersiowej, tomografii komputerowej oraz badań mikrobiologicznych.

5.4. Pobranie materiału i oznaczenia biochemiczne

Próbki krwi w celu oznaczenia poziomu markerów: B2M oraz NSE pobierane były 3-krotnie w trakcie hospitalizacji:

- 1) przy przyjęciu (wyjściowe)
- 2) w 2. dobie pobytu w Intensywnej Terapii Kardiologicznej (24-48godz.)
- 3) w 7. dobie pobytu lub w dniu wypisu ze szpitala, jeśli był przed 7 dobą

Pomiar stężenia B2M w surowicy wykonywany był testem immunoturbidymetrycznym, z kolei pomiar stężenia NSE w surowicy wykonywany był testem elektrochemiluminescencyjnym. Prawidłowy zakres wartości B2M wynosił od 0,8 do 2,2 mg/l, natomiast prawidłowy zakres wartości NSE wynosił od 0 do 16,3 ng/ml. Trzykrotnie oceniane próbki krwi opisane są kolejno jako: B2M-1, B2M-2, B2M-3 oraz NSE-1, NSE-2, NSE-3.

5.5. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została poprzedzona merytoryczną i logiczną kontrolą zgromadzonych danych oraz weryfikacją normalności rozkładów zmiennych mierzalnych. Wyniki zmiennych numerycznych scharakteryzowane zostały średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym (rozkłady normalne) lub medianą i zakresem interkwartylowym (rozkłady ciągłe nie podlegające rozkładowi normalnemu). Zmienne nominalne zaraportowano jako częstość absolutna i względna (%) kategorii wyróżnionych lub wszystkich.

W etapie pierwszym porównano profile badanych chorych, w zależności od rozpoznania u nich FS, dla wszystkich badanych skal. Istotność różnic pomiędzy grupami została weryfikowana testem t-Studenta (identyczność wartości średnich), nieparametrycznym testem Mann'a-Whitney'a (jednorodność rozkładów zmiennych skośnych), testem niezależności chi²-Pearsona (zgodność rozkładów zmiennych nominalnych) lub dokładnym testem Fishera (prawdopodobieństwo realizacji próby opisanej zmiennymi nominalnymi o liczbie obserwacji oczekiwanych w komórkach poniżej 5).

W drugim etapie oceniono przydatności skal w rozpoznaniu FS w populacji chorych z OZW. Kryteria Fried przyjęto za skalę referencyjną. Zgodność między badanymi skalami została oszacowana testem McNemary oraz skwantyfikowana współczynnikami

zgodności kappa.

W trzecim etapie określono częstość występowania w czasie obserwacji: śmiertelności ogólnej, nieplanowanej rehospitalizacji oraz powikłań wewnątrzszpitalnych. Metodą Kaplana-Meiera estymowano prawdopodobieństwo przeżycia dla całej grupy chorych z OZW oraz dla 2 podgrup definiowanych występowaniem FS. Hipotezę stwierdzającą jednorodność krzywych zweryfikowano testem log-rank.

W celu wskazania niezależnych predyktorów występowania powikłań, nieplanowych rehospitalizacji i zgonu, wykonano analizy wielozmienne: binarną regresję logistyczną (powikłania, rehospitalizacje) oraz regresję proporcjonalnych hazardów Coxa (śmiertelność). Zastosowano procedurę wstecznej selekcji zmiennych. Modele bazowe uwzględniały zmienne, których istotność wpływu na zmienną objaśnianą wykazały analizy jednoczynnikowe (na poziomie $p < 0.15$), w tym FS jako zmienną objaśniającą. Założenia proporcjonalnych hazardów zweryfikowano rozkładem reszt Schoenfelda. Niepewność szacunku ilorazów szans (OR) oraz współczynników hazardu (HR) określono 95% przedziałami ufności (CI). Dobroć predykcji modeli oszacowano polami pod krzywymi ROC (AUC, statystyka C oraz statystyką C – Harrell'a).

Kolejny etap, przedmiotem którego były stężenia markerów, obejmował 3 zadania: 1) ocenę znaczenia stężenia markerów NSE i B2M w diagnostyce FS, 2) ocenę dynamiki zmian badanych parametrów (stężenia markerów NSE i B2M) w trakcie hospitalizacji oraz 3) oszacowanie wpływu tych wskaźników na rokowanie. Dodatkowe analizy wykonane w tym celu były następujące. Na podstawie analizy krzywej ROC oraz indeksu Youden'a wskazano optymalne punkty odcięcia stężeń markerów, które charakteryzują FS (wyniki zadania 1). Przeprowadzono dwukierunkową analizę wariancji z powtórzeniami, w której oprócz badanych 2 efektów głównych (występowania FS i powtarzalności pomiarów) analizowano również interakcję pomiędzy nimi, sprawdzając czy powtarzalność wyników pomiarów zależy od występowania FS. W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku globalnego testu F, przeprowadzono analizy po fakcie stosując test Tukey'a. Z powodu skośności rozkładu stężeń biomarkerów analiza została przeprowadzona po transformacji logarytmicznej wyników surowych (zadanie 2). W celu oszacowania wpływu stężeń biomarkerów na nieplanowe rehospitalizacje i rokowanie wykonano wieloczynnikową binarną regresję logistyczną oraz regresję proporcjonalnych hazardów Coxa, w których zastosowano takie same procedury, jak

omówione wcześniej.

Zastosowano dwustronne testowanie, a weryfikację hipotez zerowych przeprowadzono na poziomie istotności statystycznej $p=0,05$. Analizy statystyczne wykonane zostały pakietem statystycznym SAS ver. 9.4 oraz Statistica ver. 14.

6. Omówienie wyników publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

6.1. Publikacja nr 1

6.1.1. Charakterystyka badanej populacji

Spśród 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat ze zdiagnozowanym OZW włączonych do badania, 78 (44,8%) pacjentów stanowiły kobiety, a 96 (55,2%) mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 74,8 lat, a najstarszy pacjent miał 96 lat. 96 (55,2%) pacjentów było w wieku 65-74 lat, 64 (36,8%) w wieku 75-84 lat, a 14 (8%) było w wieku ≥ 85 lat. STEMI zdiagnozowano u 88 (50,6%), NSTEMI u 80 (46%), a niestabilną dusznicę bolesną u 6 (3,4%) pacjentów. Charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w Tabeli 1.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów jest podobna niezależnie od użytej skali, z kilkoma wyjątkami. W grupie pacjentów z FS przeważają osoby starsze oraz płci żeńskiej. Osoby z FS mają większe obciążenie chorobami współistniejącymi, w tym migotaniem przedsionków (AF), przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową ($EF \geq 50\%$), przewlekłą chorobą nerek (PChN) i przebytym udarem/TIA (z wyjątkiem skali EFS, $p = 0,092$), podczas gdy częstość występowania hipercholesterolemii/hiperlipidemii była niższa (w skali Fried różnica była na granicy istotności statystycznej, $p = 0,059$). Pacjenci z FS mieli niższe wartości BMI, niższy poziom hemoglobiny (Hgb) przy przyjęciu do szpitala oraz frakcji wyrzutowej lewej komory ocenianej podczas hospitalizacji (w skali CFS różnica była na granicy istotności statystycznej, $p=0,053$), ponadto częściej rozpoznawano u nich wielonaczyniową chorobę wieńcową i częściej kwalifikowano do leczenia zachowawczego.

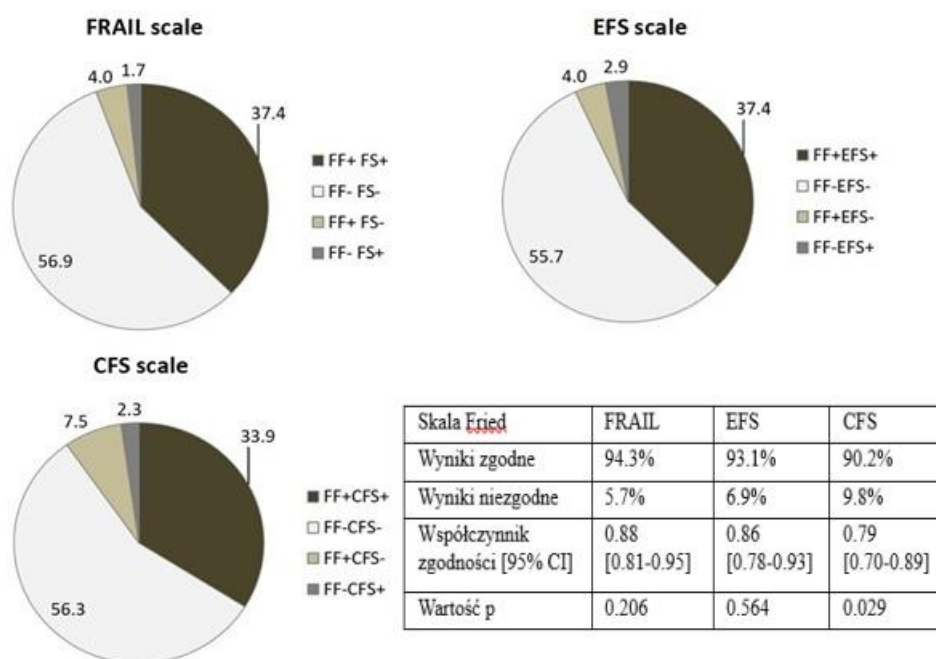
Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji (publikacja 1 i 2).

Zmienne, n (%)	Kryteria Fried			FRAIL scale			Edmonton Frail Scale			Clinical Frailty Scale		
	Brak FS (n=102)	FS (n=72)	P wartość	Brak FS (n=106)	FS (n=68)	P wartość	Brak FS (n=104)	FS (n=70)	P wartość	Brak FS (n=111)	FS (n=68)	P wartość
Płeć żeńska	34 (33.3)	44 (61.1)	<0.001	39 (36.8)	39 (57.4)	0.012	36 (34.6)	42 (60.0)	0.001	40 (36.0)	38 (60.3)	<0.001
Wiek (lata)	72.1±5.6	78.3±8.0	<0.001	71.8±5.1	79.2±8.0	<0.001	72.3±5.7	78.2±8.1	<0.001	72.1±5.6	79.1±8.0	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.7±4.4	25.3±4.2	<0.001	27.7±4.4	25.2±4.2	<0.001	27.6±4.4	25.3±4.2	<0.001	27.4±4.4	25.5±4.3	0.009
OZW			0.095			0.141			0.238			0.322
STEMI	58 (56.9)	30 (41.67)		59 (55.7)	29 (42.6)		58 (55.8)	30 (42.9)		58 (52.2)	30 (47.6)	
NSTEMI	42 (41.2)	38 (52.78)		45 (42.4)	35 (51.5)		43 (41.3)	37 (52.9)		51 (45.9)	29 (46.0)	
UA	2 (1.9)	4 (5.56)		2 (1.9)	4 (5.9)		3 (2.9)	3 (4.3)		2 (1.8)	4 (6.3)	
Koronarografia			0.002			0.008			0.018			0.026
Brak istotnych zmian	2 (2.0)	7 (10)		3 (2.8)	6 (9.1)		2 (1.9)	7 (10.3)		3 (2.7)	6 (9.7)	
Choroba 1-naczyniowa	30 (29.4)	7 (10)		30 (28.3)	7 (10.6)		28 (26.9)	9 (13.2)		29 (26.4)	8 (12.9)	
Choroba 2-naczyniowa	32 (31.4)	20 (28,6)		34 (32.1)	18 (27.3)		33 (31.7)	19 (27.9)		36 (32.7)	16 (25.8)	
Choroba 3-naczyniowa	38 (37.2)	36 (51.4)		39 (36.8)	35 (53.0)		41 (39.4)	33 (48.5)		42 (38.2)	32 (51.6)	
Leczenie			0.020			0.013			0.007			0.035
Zachowawcze	15 (14.7)	20 (27.8)		15 (14.1)	20 (29.4)		14 (13.5)	21 (30.0)		17 (15.3)	18 (28.6)	
PCI	78 (76.5)	51 (70.8)		82 (77.4)	47 (69.1)		81 (77.9)	48 (68.6)		85 (76.6)	44 (69.8)	
CABG	9 (8.8)	1 (1.4)		9 (8.5)	1 (1,5)		9 (8.6)	1 (1.4)		9 (8.1)	1 (1.6)	
Leczenie			0.034			0.014			0.008			0.036
Zachowawcze	15 (14.7)	20 (27.8)		15 (14.1)	20 (29.4)		14 (13.5)	21 (30.0)		17 (15.3)	18 (28.6)	
PCI or CABG	87 (85.3)	52 (72.2)		91 (85.8)	48 (70.6)		90 (86.5)	49 (70.0)		94 (84.7)	45 (71.4)	
Nadciśnienie tętnicze	81 (79.4)	65 (90.3)	0.055	85 (80.2)	61 (89.7)	0.145	83 (79.8)	63 (90.0)	0.073	89 (80.2)	57 (90.5)	0.076
Cukrzyca	32 (31.4)	30 (41.7)	0.163	33 (31.1)	29 (42.6)	0.166	33 (31.7)	29 (41.4)	0.190	35 (31.5)	27 (42.9)	0.134
Przeżyty zawał serca	30 (29.4)	15 (20.8)	0.203	30 (28.3)	15 (22.1)	0.459	30 (28.8)	15 (21.4)	0.273	31 (27.9)	14 (22.2)	0.409
Przeżyta PCI	29 (28.4)	16 (22.2)	0.366	28 (26.4)	17 (25.0)	0.976	29(27.9)	16 (22.9)	0.458	31(27.9)	14 (22.2)	0.409
Przeżyte CABG	12 (11.8)	7 (9.7)	0.671	12 (11.3)	7 (10.3)	1.00	12 (11.5)	7 (10.0)	0.750	14 (12.6)	5 (7.9)	0.342
HF z EF≥50%	3 (2.9)	10 (13.9)	0.007	4 (3.8)	9 (13.2)	0.043	3 (2.9)	10 (14.3)	0.005	4 (3.6)	9 (14.3)	0.015
HF z EF<50%	5 (4.9)	8 (11.1)	0.125	6 (5.7)	7 (10.3)	0.402	6 (5.8)	7 (10.0)	0.298	7 (6.3)	6 (9.5)	0.550
AF w wywiadzie	13 (12.7)	22 (30.6)	0.004	13 (12.3)	22 (32.3)	0.002	13 (12.5)	22 (31.4)	0.002	14 (12.6)	21 (33.3)	0.001
PChN w wywiadzie	20 (19.6)	28 (38.9)	0.005	20 (18.9)	28 (41.2)	0.002	22 (21.1)	26 (37.1)	0.021	24 (21.6)	24 (38.1)	0.019
POCHP	10 (9.8)	9 (12.5)	0.574	9 (8.5)	10 (14.7)	0.200	10 (9.6)	9 (12.9)	0.501	8 (7.2)	11 (17.5)	0.037
Choroba tętnic obwodowych	12 (11.8)	10 (13.9)	0.678	12 (11.3)	10 (14.7)	0.673	13 (12.5)	9 (12.9)	0.945	14 (12.6)	8 (12.7)	0.987
Udar/TIA w wywiadzie	8 (7.8)	13 (18.1)	0.042	7 (6.6)	14 (20.6)	0.012	9 (8.7)	12 (17.1)	0.092	8 (7.2)	13 (20.6)	0.009
Nowotwór w wywiadzie	13 (12.7)	11 (15.3)	0.633	13 (12.3)	11 (16.2)	0.614	12 (11.5)	12 (17.1)	0.293	13 (11.7)	11 (17.5)	0.291
Hipercholesterolemia lub hiperlipidemia	81 (79.4)	48 (66.7)	0.059	85 (80.2)	44 (64.7)	0.023	83 (79.8)	46 (65.7)	0.037	92 (82.9)	37 (58.7)	<0.001
Hgb (g/dl) przy przyjęciu do szpitala	13.7±1.7	12.5±1.9	<0.001	13.7±1.7	12.5±2.0	<0.001	13.7±1.6	12.5±2.0	<0.001	13.7±1.6	12.3±2.0	<0.001
EF (%) oceniana podczas hospitalizacji	49.2±11.8	44.3±13.7	0.011	49.4±11.9	43.7±13.5	0.004	48.8±11.9	44.8±13.7	0.043	48.6±12.2	44.7±13.6	0.053

FS – zespół kruchości, BMI – wskaźnik masy ciała, OZW – ostry zespół wieńcowy, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, UA – niestabilna dusznica bolesna, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, HF – niewydolność serca, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, AF – migotanie przedsionków, PChN – przewlekła choroba nerek, POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, TIA – przemijający atak niedokrwienny, Hgb – hemoglobina

6.1.2. Ocena występowania zespołu kruchości

FS stwierdzono u 72 pacjentów (41,4%) w skali Fried, 70 (40,2%) w EFS, 68 (39,1%) w skali FRAIL i 63 (36,3%) w CFS. Współczynniki zgodności z referencyjną skalą Fried były wysokie i wynosiły odpowiednio 0,88, 0,86, 0,79 dla FRAIL, EFS i CFS. Test McNemara wykazał, że FS był istotnie częściej wykrywany za pomocą skali Fried w porównaniu do CFS, ale nie w porównaniu ze skalami FRAIL i EFS, co sugeruje, że CFS może niedoszacowywać FS u starszych pacjentów hospitalizowanych w OITK z OZW (Ryc. 1).



Ryc.1. Porównanie zdolności skal do wykrywania zespołu kruchości (kryteria Fried jako wzorzec odniesienia).

FF – skala Fried; FS – skala FRAIL; EFS – Edmonton Frail Scale; CFS – Clinical Frailty Scale

"+" zespół kruchości obecny, "-" zespół kruchości nieobecny

6.1.3. Związek zespołu kruchości ze śmiertelnością ogólną i nieplanowaną rehospitalizacją

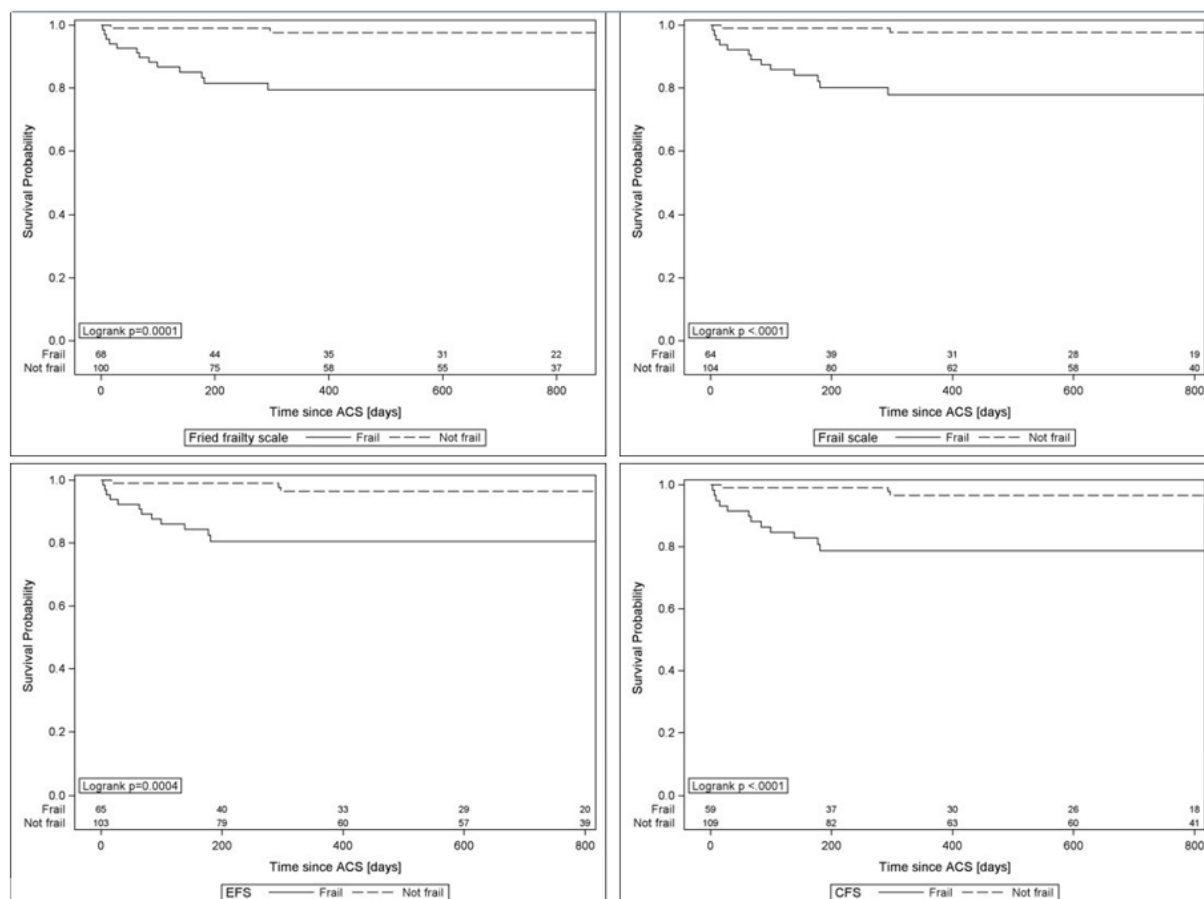
Mediana czasu obserwacji wynosiła 637,5 dnia. Sześciu pacjentów wypadło z obserwacji. W okresie obserwacji zmarło 15 pacjentów (8 pacjentów w szpitalu), a 41 pacjentów miało nieplanowaną rehospitalizację.

- w jednoczynnikowej i wieloczynnikowej analizie regresji COX'a, FS był niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, niezależnie od użytej skali. W obu analizach skala FRAIL miała najwyższy współczynnik hazardu (Tabela 2, Ryc. 2).
- w jednoczynnikowej analizie regresji COX'a, FS niezależnie od użytej skali był czynnikiem ryzyka nieplanowych rehospitalizacji, ale w analizie wieloczynnikowej jedynie skala EFS była niezależnym predyktorem rehospitalizacji (Tabela 2, Ryc. 3).

Tabela 2. Wpływ zespołu kruchości na nieplanowaną rehospitalizację oraz śmiertelność ogólną (analiza metodą regresji Coxa).

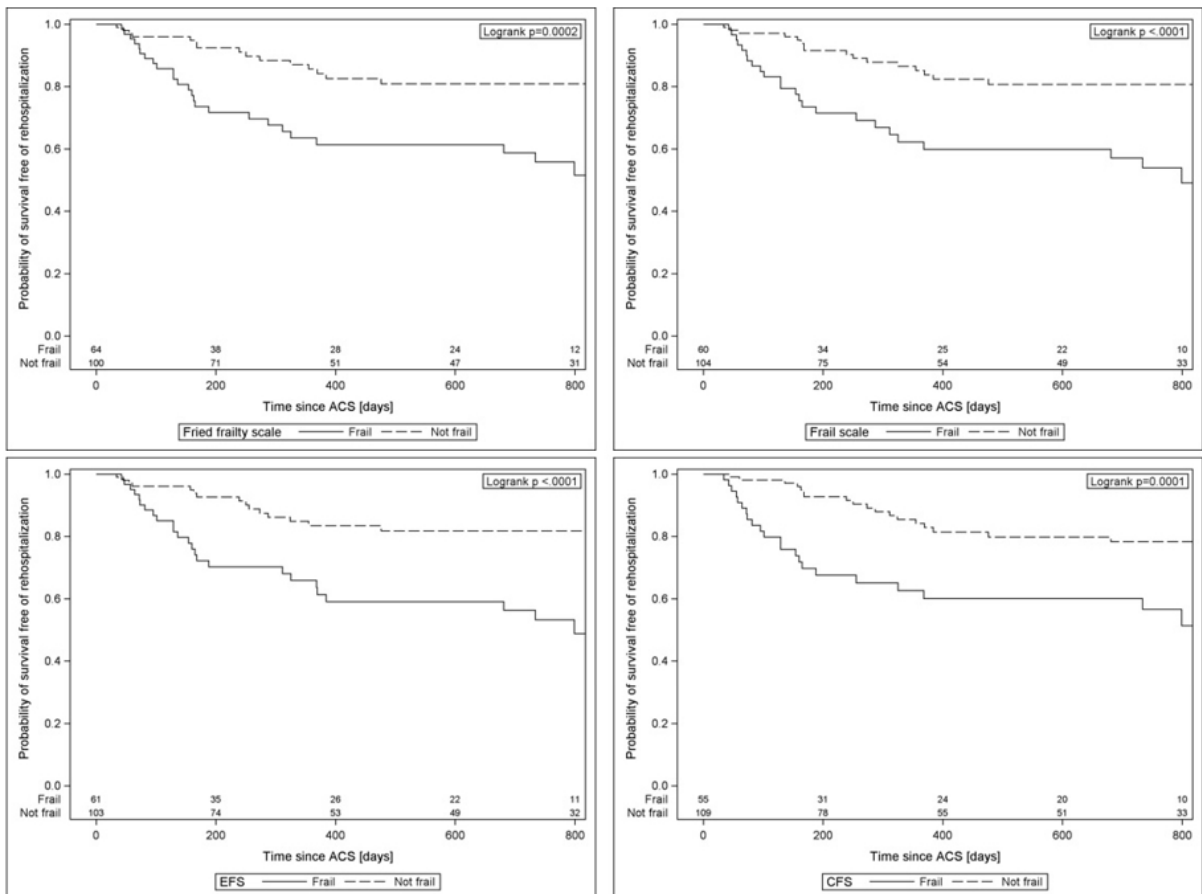
	Osoby z FS N (%)	Osoby bez FS n (%)	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa		
			Kruchość: HR (95% CI)	P wartość	Kruchość: HR (95% CI)	P wartość	Pozostałe istotne predyktory HR [95% CI], p-wartość, Harrell's C-index [95% CI]
Śmiertelność ogólna							
Skala Fried N=68, n=100	13 (19.1)	2 (2.0)	10.5 [2.4 - 46.8]	<0.001	5.1 [1.1 - 23.8]	0.037	EF: 0.94 [0.90 - 0.98]; p=0.009 Hgb: 0.67 [0.51 - 0.88]; p=0.005 Harrell's C-index: 0.86 [0.80 - 0.92]
Skala FRAIL N=64, n=104	13 (20.3)	2 (1.9)	12.0 [2.7 - 53.4]	<0.001	5.7 [1.2 - 26.8]	0.027	EF: 0.94 [0.90 - 0.99]; p=0.013 Hgb: 0.68 [0.51 - 0.90]; p=0.007 Harrell's C-index: 0.87 [0.81 - 0.92]
Skala EFS N=65, n=103	12 (18.5)	3 (2.9)	7.1 [2.0 - 25.2]	<0.001	3.7 [1.0 - 14.0]	0.050	EF: 0.94 [0.90 - 0.98], p=0.004 Hgb: 0.67 [0.51 - 0.88], p=0.005 Harrell's C-index: 0.87 [0.82 - 0.93]
Skala CFS N=59, n=109	12 (20.3)	3 (2.75)	8.3 [2.4 - 29.6]	<0.001	4.2 [1.1 - 15.9]	0.033	EF: 0.94 [0.90 - 0.98], p=0.005 Hgb: 0.68 [0.51 - 0.90], p=0.007 Harrell's C-index: 0.87 [0.82 - 0.93]
Nieplanowane rehospitalizacje							
Skala Fried N=64, n=100	26 (40.6)	15 (15.0)	3.2 [1.7 - 6.0]	<0.001	-	-	wiek: 1.07 [1.03 - 1.12], p<0.001 HF with EF<50%: 3.68 [1.73 - 7.82], p<0.001 Harrell's C-index: 0.70 [0.62 - 0.79]
Skala FRAIL N=60, n=104	25 (41.7)	16 (15.4)	3.4 [1.8 - 6.3]	<0.001	-	-	wiek: 1.07 [1.03 - 1.12], p<0.001 HF with EF<50%: 3.7 [1.8 - 7.9], p<0.001 Harrell's C-index: 0.70 [0.62 - 0.80]
Skala EFS N=61, n=103	26 (41.6)	15 (14.6)	3.5 [1.8 - 6.6]	<0.001	2.2 [1.10 - 4.5]	0.031	wiek: 1.05 [1.01 - 1.09], p=0.026 HF with EF<50%: 3.3 [1.5 - 7.0], p=0.002 Harrell's C-index: 0.74 [0.67 - 0.81]
Skala CFS N=55, n=109	23 (41.8)	18 (16.5)	3.1 [1.7 - 5.8]	<0.001	-	-	wiek: 1.07 [1.03 - 1.12], p<0.001 HF with EF<50%: 3.7 [1.7 - 7.9], p<0.001 Harrell's C-index: 0.70 [0.62 - 0.79]

FS – zespół kruchości, HR – współczynnik hazardu, CI – przedział ufności, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, Hgb – hemoglobina, HF – niewydolność serca, EFS – Edmonton Frail Scale, CFS – Clinical Frailty Scale, Harrell's C-index – współczynnik Harrell's C



Ryc.2. Krzywe Kaplana-Meiera: śmiertelność ogólna w zależności od obecności zespołu kruchości.

ACS – ostry zespół wieńcowy; EFS – Edmonton Frail Scale; CFS – Clinical Frailty Scale



Ryc.3. Krzywe Kaplana-Meiera: nieplanowane rehospitalizacje w zależności od obecności zespołu kruchości.

ACS – ostry zespół wieńcowy; EFS – Edmonton Frail Scale; CFS – Clinical Frailty Scale

Na podstawie wyników z publikacji nr 1, wybraliśmy skalę FRAIL jako najbardziej wartościową prognostycznie oraz preferowaną skalę oceny FS u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) hospitalizowanych w OITK z powodu OZW. Z tego powodu w publikacjach nr 2 i 3 do oceny FS wybraliśmy skalę FRAIL.

6.2. Publikacja nr 2

6.2.1. Charakterystyka badanej populacji

Badaną populację stanowiło 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat ze zdiagnozowanym OZW, którzy stanowili również grupę badaną w publikacji nr 1. Dodatkowo w wyjściowej charakterystyce uwzględniono wpływ leczenia przeciwzakrzepowego, jako czynnik mogący wpływać na częstość powikłań wewnątrzszpitalnych. Osoby z FS istotnie częściej otrzymywały doustne leki przeciwzakrzepowe, a rzadziej tikagrelor i inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa.

6.2.2. Związek zespołu kruchości z powikłaniami wewnątrzszpitalnymi

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że FS jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym (Tabela 3):

- infekcji oraz konieczności stosowania antybiotykoterapii podczas hospitalizacji, w tym w szczególności:
 - zapalenia płuc/infekcji dolnych dróg oddechowych
 - zakażenia układu moczowego (ZUM)
- AF
- AKI
- delirium
- przedłużonego pobytu w OITK (> 3 dni)

Tabela 3: Wieloczynnikowa regresja logistyczna oceniająca wpływ zespołu kruchości na ryzyko powikłań wewnętrzzszpitalnych.

Powikłania wewnętrzzszpitalne	Zespół kruchości Skorygowany OR [95% CI]	P	Inne istotne zmienne w ostatecznym modelu Skorygowany OR [95% CI]	AUC
Krwawienia (łagodne, umiarkowane, ciężkie lub zagrażające życiu)	-	N/A	Hgb przy przyjęciu: 0.66 [0.53 – 0.83] Terapia p/krzepliwa: 4.19 [1.98 – 8.89] Choroba wrzodowa: 5.17 [1.42 – 18.86] Choroba wielonaczyniowa: 2.91 [1.04 – 8.12]	0.80 [0.73 – 0.87]
Krwawienia (umiarkowane, ciężkie lub zagrażające życiu)	-	N/A	Hgb przy przyjęciu: 0.52 [0.36 – 0.73] Terapia p/krzepliwa: 7.83 [1.89 – 32.5]	0.90 [0.83 – 0.97]
Infekcja	3.35 [1.60 – 7.01]	0.001	LVEF: 0.97 [0.94 – 0.99] Hgb przy przyjęciu: 0.79 [0.65 – 0.97] POCHP: 5.4 [1.7 – 16.5]	0.78 [0.71 – 0.85]
Zapalenie płuc/infekcja dolnych dróg oddechowych	2.5 [1.1 – 5.8]	0.035	LVEF: 0.95 [0.92 – 0.99] Hgb przy przyjęciu: 0.77 [0.62 – 0.96] POCHP: 7.2 [2.3 – 22.2]	0.83 [0.75 – 0.90]
Zakażenie dróg moczowych	4.8 [1.8 – 12.5]	0.001	Płeć żeńska: 3.2 [1.2 – 8.4] Choroba nowotworowa: 3.4 [1.1 – 10.5]	0.77 [0.68 – 0.87]
Antybiotykoterapia	3.9 [1.9 – 8.1]	<0.001	Hgb przy przyjęciu: 0.80 [0.66 – 0.98] PCI w wywiadzie: 0.26 [0.10 – 0.66]	0.75 [0.67 – 0.83]
Migotanie przedsionków	3.5 [1.3 – 9.3]	0.014	AF w wywiadzie: 115 [23.5 – 566] Hiperlipidemia: 0.29 [0.10 – 0.83]	0.89 [0.84 – 0.95]
PEA/asystolia	-	N/A	Hgb przy przyjęciu: 0.50 [0.33 – 0.75] BMI: 0.77 [0.63 – 0.96] LVEF: 0.92 [0.86 – 0.98]	0.92 [0.87 – 0.97]
Ostre uszkodzenie nerek	2.6 [1.2 – 5.3]	0.012	PChN w wywiadzie: 3.9 [1.8 – 8.6] LVEF: 0.96 [0.93 – 0.99] AF w wywiadzie: 2.5 [1.0 – 6.0]	0.79 [0.71 – 0.86]
Delirium	11.7 [4.8 – 28.7]	<0.001	Płeć żeńska: 3.1 [1.3 – 7.3] LVEF: 0.96 [0.39 – 0.99]	0.85 [0.78 – 0.92]
Uszkodzenie wątroby	-	N/A	Płeć żeńska: 9.4 [2.3 – 38.8] LVEF: 0.94 [0.90 – 0.98] HF z EF>50%: 8.3 [1.7 – 41.3] Hiperlipidemia: 0.24 [0.07 – 0.75]	0.87 [0.79 – 0.95]
Długość pobytu w OITK > 3 dni	3.7 [1.9 – 7.3]	<0.001	AF w wywiadzie: 2.7 [1.2 – 6.1]	0.71 [0.63 – 0.78]

N/A – nie dotyczy, CI – przedział ufności, OR – iloraz szans, AUC – pole pod krzywą, Hgb – hemoglobina, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, PChN – przewlekła choroba nerek, AF – migotanie przedsionków, PEA – aktywność elektryczna bez tętna, BMI – wskaźnik masy ciała, HF – niewydolność serca, EF – frakcja wyrzutowa, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa, POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, OITK – oddział intensywnej terapii kardiologicznej

6.3. Publikacja nr 3

6.3.1. Charakterystyka badanej populacji

W grupie 127 pacjentów włączonych do badania wykonano oznaczenia poziomu markerów B2M oraz NSE. Średni wiek pacjentów wynosił 74 lata, a najstarszy pacjent 96 lat. 55 (43,3%) pacjentów stanowiły kobiety, a 72 (56,7%) mężczyźni. STEMI rozpoznano u 63 (49,6%), NSTEMI u 60 (47,2%), a niestabilną dusznicę bolesną u 4 (3,2%) pacjentów. FS stwierdzono u 50 (39,3%) pacjentów. W grupie pacjentów z FS przeważają osoby starsze oraz płci żeńskiej. Osoby z FS mają większe obciążenie chorobami współistniejącymi, w tym AF oraz przebytym udarem/TIA. Pacjenci z FS mieli niższe wartości BMI, niższy poziom Hgb przy przyjęciu do szpitala oraz LVEF ocenianej podczas hospitalizacji, ponadto byli oni częściej kwalifikowani do leczenia zachowawczego. Mediana czasu obserwacji wynosiła 654 dni. Dwóch pacjentów wypadło z obserwacji. W okresie obserwacji zmarło 9 pacjentów (3 pacjentów w szpitalu), a 32 pacjentów miało nieplanowaną rehospitalizację.

6.3.2. Analiza oznaczenia markerów B2M i NSE

- Pacjenci z FS, w porównaniu z osobami bez FS, mieli istotnie wyższe poziomy NSE-1 i NSE-2, a także B2M dla wszystkich trzech pomiarów. Wieloczynnikowa analiza wariancji wykazała istotny spadek poziomu NSE ($p < 0,001$) i istotny wzrost poziomu B2M ($p < 0,001$) w trakcie hospitalizacji (efekt czasu) oraz istotnie wyższy poziom NSE ($p = 0,012$) i B2M ($p < 0,001$) u pacjentów z FS w porównaniu z grupą bez FS (efekt kruchości, Tabela 4).
- Analiza wieloczynnikowa wykazała, że podwyższony poziom B2M-1 był niezależnym markerem występowania FS (OR: 1,98 [1,09-4,00] $p = 0,044$, Tabela 5). Na podstawie krzywej ROC (receiver operating characteristic) optymalny punkt odcięcia dla rozpoznania FS wynosił 2,85 mg/l (AUC 0,718 [0,632-0,795]; wskaźnik Youdena=0,364) z czułością 52% i swoistością 84,4% ($p < 0,001$).

Tabela 4: Monitorowanie poziomu beta-2-mikroglobuliny i enolazy specyficznej dla neuronów – wieloczynnikowa analiza wariancji.

n=127	Brak FS (n=77)	FS (n=50)	P wartość:
NSE-1	15.4 [11.6–19.7]	17.8 [13.6–28.1]	0.018
NSE-2	13.5 [11.2–17.3]	16.4 [12.1–21.6]	0.016
NSE-3	12.5 [10.2–15.1]	12.8 [10.2–18.6]	0.100
Efekt czasu	<0.001		
Efekt kruchości	0.012		
B2M-1	2.18 [1.87–2.69]	2.89 [2.30–3.56]	<0.001
B2M-2	2.36 [2.03–2.61]	2.93 [2.52–3.63]	<0.001
B2M-3	2.39 [2.14–3.09]	3.21 [2.55–3.93]	<0.001
Efekt czasu	<0.001		
Efekt kruchości	<0.001		

Wyniki przedstawiono jako medianę [25. i 75. percentyl]

NSE – enolaza swoista dla neuronów, B2M – beta-2-mikroglobulina (1 – w dniu przyjęcia do szpitala, 2 – w drugim dniu hospitalizacji, 3 – w siódmym dniu hospitalizacji lub w dniu wypisu ze szpitala, jeżeli nastąpił przed siódmym dniem)

Tabela 5: Analiza wieloczynnikowa oceniająca zdolność wykrywania zespołu kruchości.

	OR [95% CI]	P wartość	AUC
Wiek	1.14 [1.06–1.23]	<0.001	0.873 [0.808–0.938]
LVEF	0.94 [0.90–0.98]	0.005	
Płeć żeńska	3.38 [1.29–9.28]	0.014	
BMI	0.86 [0.75–0.97]	0.016	
B2M-1	1.98 [1.09–4.00]	0.044	
NSE-1	0.99 [0.95–1.02]	0.430	

CI – przedział ufności, OR - iloraz szans, AUC – pole pod krzywą, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory
BMI – wskaźnik masy ciała, NSE – enolaza swoista dla neuronów, B2M – beta-2-mikroglobulina (1 – w dniu przyjęcia do szpitala)

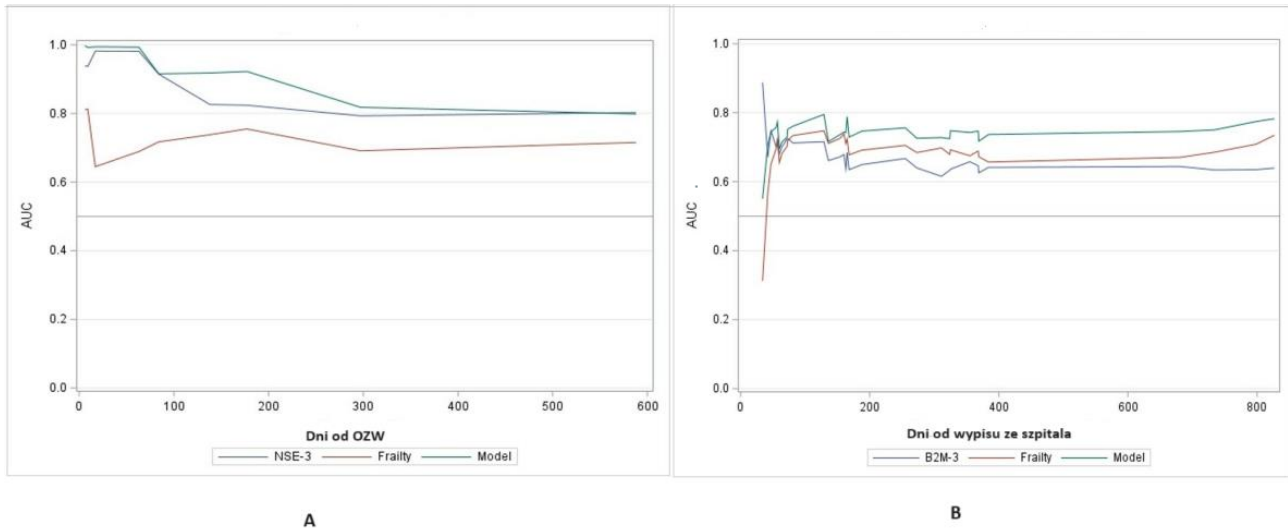
6.3.3. Związek markerów NSE i B2M ze śmiertelnością ogólną i nieplanowaną rehospitalizacją

- Analiza wieloczynnikowa wykazała, że podwyższony poziom NSE-3 był niezależnym predyktorem śmiertelności ogólnej, a każdy wzrost NSE-3 o 1 ng/ml zwiększał ryzyko zgonu 1,07-krotnie. Z kolei podwyższone stężenie B2M-3 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem nieplanowanej rehospitalizacji, a każdy wzrost B2M-3 o 1 mg/l zwiększał ryzyko rehospitalizacji 1,21-krotnie (Tabela 6).
- Harrell's C index dla śmiertelności ogólnej był wyższy dla NSE-3 (0,820 [95% CI: 0,706-0,934]) w porównaniu do FS ocenianej w skali FRAIL (0,715 [95% CI: 0,580-0,850]), co oznacza, że dodatkowa ocena NSE-3 może poprawić przewidywanie śmiertelności ogólnej, jednak analiza Uno's C-Statistic wykazała, że różnica nie była istotna statystycznie ($P > \text{Chi-Square}$ 0,556). Z kolei Harrell's C index dla nieplanowej rehospitalizacji był wyższy w przypadku FS ocenianej w skali FRAIL w porównaniu z B2M-3, co oznacza, że dodatkowa ocena B2M-3 nie poprawia prognozowania nieplanowej rehospitalizacji (Ryc. 4).

Tabela 6: Analiza wieloczynnikowa do przewidywania zgonów z dowolnej przyczyny i nieplanowanej rehospitalizacji.

	HR [95% CI]	P-wartość	Harrell's C index
Śmiertelność ogólna (n=125)			
NSE-3 [1 ng/ml]	1.07 [1.03–1.10]	<0.001	0.891 [0.795–0.987]
Hgb przy wypisie ze szpitala [1g/dl]	0.47 [0.27–0.81]	0.007	
Zespół kruchości	10.2 [1.51–69.4]	0.017	
CABG w wywiadzie	10.5 [1.49–74.5]	0.018	
Nieplanowana rehospitalizacja (n=122)			
Zespół kruchości	2.86 [1.28–6.40]	0.010	0.721 [0.631–0.811]
HF with EF<50%	3.14 [1.24–7.96]	0.016	
B2M-3 [1 mg/l]	1.21 [1.03–1.42]	0.023	

HR – współczynnik hazardu, CI – przedział ufności, Harrell's C-index – współczynnik Harrell's C, Hgb – hemoglobina, HF z EF <50% – niewydolność serca z frakcją wyrzutową <50%, CABG – pomostowanie aortalno-więcowe, NSE – enolaza swoista dla neuronów, B2M – beta-2-mikroglobulina (3 – w siódmym dniu hospitalizacji lub w dniu wypisu ze szpitala, jeżeli nastąpił przed siódmym dniem),



Ryc. 4: Wykres pola pod krzywą dla A) umieralności ogólnej (NSE) oraz B) nieplanowej rehospitalizacji (B2M).

AUC – pole pod krzywą, NSE – enolaza swoista dla neuronów, B2M – beta-2-mikroglobulina (3 – w siódmym dniu hospitalizacji lub w dniu wypisu ze szpitala, jeżeli nastąpił przed siódmym dniem)

7. Dyskusja

Wyniki naszych badań potwierdziły wysoką częstość występowania FS u starszych pacjentów hospitalizowanych z powodu z OZW, która wahała się od 36,3–41,4% w zależności od zastosowanej skali. W publikacji nr 1 porównywaliśmy skuteczność rozpoznawania FS oraz wartość prognostyczną różnych skal diagnostycznych u pacjentów hospitalizowanych w OITK. Wysokie współczynniki zgodności wskazują na podobną skuteczność w identyfikacji FS pomiędzy skalą Frieda (skala referencyjna) a pozostałymi skalami: FRAIL, EFS i CFS. Jednocześnie test McNemara wykazał, że istotnie częściej stwierdzano FS za pomocą skali Fried w porównaniu ze skalą CFS, co sugeruje, że skala CFS może niedoszacowywać FS u starszych pacjentów hospitalizowanych w OITK z powodu OZW. W publikacji nr 1 wykazaliśmy również, że FS był niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, niezależnie od użytej skali, a związek ten wykazano zarówno w jednoczynnikowych jak i wieloczynnikowych modelach regresji Coxa. W obu analizach skala FRAIL charakteryzowała się najwyższym współczynnikiem hazardu. Nieplanowana rehospitalizacja występowała 3,1–3,5 razy (w zależności od zastosowanej skali) częściej u pacjentów z FS, analiza wieloczynnikowa wykazała jednak, że FS oceniana wyłącznie za pomocą skali EFS była niezależnym czynnikiem predykcyjnym nieplanowanej ponownej hospitalizacji. Aktualne wytyczne ESC dotyczące postępowania w OZW zalecają u pacjentów w wieku podeszłym rutynową ocenę w kierunku FS, jednocześnie wskazując, że brakuje konsensusu co do tego, kiedy taką ocenę należy przeprowadzić oraz które narzędzie diagnostyczne jest preferowane w tej grupie pacjentów^[37]. Zalecenia Sekcji Kardiologii Geriatrycznej Hiszpańskiego Towarzystwa Kardiologicznego sugerują stosowanie skali FRAIL lub CFS do oceny FS w ostrej fazie OZW, ponieważ są to narzędzia proste i szybkie w wykonaniu. Z kolei po ostrej fazie (24–48 godzin po wystąpieniu OZW) sugerują pełniejszą ocenę przy użyciu bardziej rozbudowanych narzędzi (np. skali Fried lub EFS)^[38]. Walker i wsp. w stanowisku „Acute Cardiovascular Care Association” z 2018 roku, zalecają skalę CFS do oceny FS w momencie przyjęcia do szpitala pacjenta z ostrym incydem sercowo-naczyniowym ze względu na jego praktyczne zastosowanie w ostrych stanach chorobowych.^[39] Powyższe zalecenia opierają się przede wszystkim na uzgodnionej opinii ekspertów, gdyż większość badań klinicznych wyklucza tę populację chorych i brakuje danych z dużych badań z randomizacją. W naszym badaniu skala FRAIL okazała się skalą najlepiej korelującą ze śmiertelnością u pacjentów w podeszłym

wieku hospitalizowanych w OITK z OZW (współczynnik hazardu skali FRAIL dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny był najwyższy spośród zastosowanych skal), natomiast skala EFS okazała się niezależnym predyktorem nieplanowanej rehospitalizacji. Biorąc pod uwagę śmiertelność jako najważniejszy czynnik, a także preferowane użycie skal prostych i szybkich do wykonania w oddziałach intensywnej terapii, skala FRAIL wydaje się najbardziej wartościową prognostycznie skalą i sugerujemy, aby wybierać tę skalę u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) hospitalizowanych na OITK z powodu OZW. Co więcej, nasze badanie nie wykazało różnic w identyfikacji FS pomiędzy skalą FRAIL a bardziej złożonymi skalami, takimi jak skala Fried i EFS, dlatego sugerujemy skalę FRAIL jako przydatne narzędzie zarówno w trakcie, jak i po ostrej fazie OZW. Skala FRAIL jest prosta w użyciu, a jej wykonanie zajmuje mniej niż 2 minuty. Może więc być łatwym i praktycznym narzędziem do codziennego użytku w OITK. Na podstawie powyższych wyników wybraliśmy skalę FRAIL do oceny FS w publikacjach nr 2 i 3.

W publikacji nr 2 wykazaliśmy, że FS był związany z wieloma powikłaniami wewnątrzszpitalnymi w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu OZW. FS okazał się niezależnym czynnikiem predykcyjnym infekcji, w tym zapalenia płuc/infekcji dolnych dróg oddechowych oraz ZUM, a pacjenci z FS istotnie częściej otrzymywali antybiotykoterapię podczas hospitalizacji. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w patofizjologii OZW, a ostre infekcje poprzez aktywację ogólnoustrojowego stanu zapalnego mogą przyczynić się do wystąpienia OZW^[40-42]. Ponadto u starszych pacjentów często występują nietypowe objawy zakażenia, co utrudnia postawienie diagnozy i powoduje opóźnienie w wdrożeniu odpowiedniego leczenia^[43]. Często stosowana antybiotykoterapia może przyczynić się do dalszych powikłań, takich jak zakażenie *Clostridium difficile* czy rozwój antybiotykooporności. Z tego powodu u pacjentów z FS należy wdrożyć liczne działania minimalizujące ryzyko infekcji, obejmujące wczesną mobilizację i fizjoterapię, wczesną rehabilitację pulmonologiczną, ograniczanie stosowania cewników moczowych i odpowiednie odżywianie. Wyniki badań na temat związku między FS a zwiększonym ryzykiem krwawienia są sprzeczne. Alonso i wsp. wykazali, że FS jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym poważnych krwawień u pacjentów w wieku ≥ 75 lat z OZW w 30-dniowym okresie obserwacji.^[44] Z kolei Ariza-Solé i wsp. w rejestrze LONGEVO-SCA (Impact of Frailty and Other Geriatric Syndromes on Clinical Management and Outcomes in Seniorly

Students) takiego związku nie wykazali w grupie pacjentów w wieku ≥ 80 lat z NSTEMI.^[45] Podobnie White i wsp. nie stwierdzili związku między FS a ryzykiem poważnego krwawienia w 30 miesięcznej obserwacji u pacjentów z OZW w wieku ≥ 65 lat w subanalizie badania TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Syndromes)^[46]. W naszym badaniu również nie stwierdziliśmy związku między FS a zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, w tym z ciężkim lub zagrażającym życiu krwawieniem. Z tego powodu sam podeszły wiek i stwierdzany FS nie powinny być uzasadnieniem do wykluczania chorych z odpowiedniego leczenia OZW, w tym leczenia p/płytkowego i PCI. Jednocześnie należy w tej grupie chorych zastosować odpowiednie strategie minimalizacji ryzyka krwawień, takie jak dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych, dostęp z tętnicy promieniowej do PCI, unikanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stosowanie inhibitorów pompy protonowej oraz krótszy czas podwójnej terapii przeciwplateletowej^[47]. Ma to również olbrzymie znaczenie z powodu częściej stwierdzanego w grupie pacjentów z FS AF w wywiadzie, jak również istotnie zwiększonego ryzyka epizodu AF w trakcie hospitalizacji, a tym samym konieczności stosowania potrójnego leczenia p/krzepliwego. Kolejnymi ważnymi powikłaniami które wystąpiły istotnie częściej w grupie chorych z FS były delirium oraz AKI, które w naszym badaniu stanowiły dwa najczęstsze powikłania w tej grupie pacjentów. Każde z ww. powikłań istotnie pogarsza rokowanie chorych, dlatego niezmiernie ważne są działania prewencyjne.^[48,49] Zapobieganie i leczenie delirium stanowi wyzwanie u pacjentów leczonych w OITK, jednak wykazano, że wielowymiarowe, nefarmakologiczne interwencje wpływające na zaburzenia funkcji poznawczych, brak snu, bezruch, zaburzenia wzroku i słuchu oraz odwodnienie, mogą okazać się korzystne, zwłaszcza że leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne w zapobieganiu delirium, a jego zastosowanie w razie wystąpienia objawów, nie ma wpływu na czas trwania i nasilenie delirium, długość hospitalizacji, czy śmiertelność.^[50,51] Z kolei w celu zmniejszenia ryzyka dysfunkcji nerek, w tym nefropatii indukowanej kontrastem, w grupie chorych z FS ważne są działania zapobiegawcze wyszczególnione m.in. w wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Klatki Piersiowej dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego.^[52] Występowanie FS oraz związana z tym zwiększona częstość powikłań, powoduje że chorzy wymagają dłuższego pobytu zarówno szpitalu jak i na OITK, co również wykazaliśmy w publikacji nr 2.

Ocena występowania FS u pacjentów w podeszłym wieku hospitalizowanych z powodu OZW pozwala uzyskać wiele cennych informacji dotyczących wartości prognostycznych i możliwych powikłań wewnątrzszpitalnych. Dzięki tej wiedzy można wdrożyć odpowiednie strategie profilaktyczne, aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia. Leczenie tej grupy pacjentów jest wyzwaniem, gdyż wymaga kompleksowego podejścia i bardzo często wiąże się ze znalezieniem równowagi pomiędzy ryzykiem a korzyścią.

Publikacja nr 3 miała na celu ocenić wpływ monitorowania stężeń markerów NSE i B2M na rokowanie pacjentów po 65 roku życia z FS, hospitalizowanych z powodu OZW. Nasze badanie wykazało, że pacjenci z OZW i FS mieli istotnie wyższe poziomy B2M i NSE w porównaniu z pacjentami bez FS. Monitorowanie poziomu markerów w trakcie hospitalizacji ujawniło istotne zmiany w obu markerach, tj. spadek poziomu NSE i wzrost poziomu B2M w kolejnych oznaczeniach, a zmiany zaobserwowano w obu grupach: pacjentów z FS jak i bez FS. Ocena markerów w momencie przyjęcia do szpitala mogłaby być pomocna w wykrywaniu FS, zwłaszcza w sytuacjach gdy dostępne skale diagnostyczne nie mogą być użyte. Dotyczy to np. pacjentów z zaburzeniami świadomości lub będących pod wpływem analgosedacji. Ponadto, w odróżnieniu od subiektywnej oceny za pomocą skal kruchości, ocena markerów dostarcza obiektywnych danych, które mogą być przydatne w momencie, gdy ocena FS daje wyniki wątpliwe i niejednoznaczne. W naszym badaniu analiza wieloczynnikowa wykazała, że jedynie B2M-1 była niezależnym markerem występowania FS, a optymalna wartość odcięcia wynosiła 2,85 mg/l przy czułości 52% i swoistości 84,4%. Z kolei monitorowanie poziomu markerów w trakcie leczenia chorych z OZW ma na celu poprawę stratyfikacji ryzyka. W tym przypadku analiza wieloczynnikowa wykazała, że monitorowanie poziomów NSE może być przydatne w stratyfikacji ryzyka śmiertelności ogólnej, a monitorowanie poziomów B2M może być przydatne w stratyfikacji ryzyka nieplanowanej ponownej hospitalizacji. Dalsze analizy wykazały jednak, że ocena markerów nie przynosi dodatkowych korzyści w zakresie zdolności prognostycznych poza tymi, jakie uzyskujemy oceniając FS za pomocą skali FRAIL. Tym samym nie zalecamy rutynowej oceny NSE i B2M w populacji pacjentów powyżej 65 roku życia z FS hospitalizowanych z powodu OZW, jednak taką ocenę można uwzględnić w diagnostyce FS i stratyfikacji ryzyka w grupie chorych dla których nie można zastosować obecnie dostępnych skal diagnostycznych.

Ograniczenia badania

Było to jednośrodkowe, nierandomizowane badanie, w którym uczestniczyła stosunkowo mała liczba pacjentów. Do oceny FS zdecydowaliśmy się wybrać 4 skale. Skala Fried jest jedną z najczęściej używanych i najlepiej przebadanych na całym świecie skal, pozostałe skale wybraliśmy ze względu na ich łatwość wykonania i praktyczność. Istnieje jednak wiele innych skal o wykazanej skuteczności u pacjentów z OZW, których nie uwzględniliśmy. Niektóre z analizowanych powikłań wewnątrzszpitalnych wystąpiły w niewielkiej liczbie zdarzeń, co ograniczało możliwość wykonania rzetelnej analizy statystycznej oraz wyciągnięcie wiarygodnych wniosków, dlatego do analizy wieloczynnikowej włączono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10 pacjentów, co oznaczało, że w analizie pominięto niektóre istotne powikłania, takie jak hipoglikemia, krwawienie z przewodu pokarmowego, zakażenie przewodu pokarmowego oraz udar/TIA. Ponadto nie oceniano „ciężaru” poszczególnych powikłań ani ich wpływu na przebieg leczenia, a jedynie odnotowywano, czy powikłanie wystąpiło czy nie.

8. Podsumowanie i główne wnioski z badania

1. FS oceniany za pomocą skali Fried, FRAIL, EFS i CFS silnie i niezależnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością ogólną w populacji osób w wieku podeszłym, hospitalizowanych z powodu OZW. Jedynie skala EFS okazała się niezależnym predyktorem nieplanowanej rehospitalizacji.
2. Skalę FRAIL uznano za najbardziej odpowiednie narzędzie diagnostyczne do użycia w codziennej praktyce w warunkach OITK, chociaż skala EFS lepiej przewiduje nieplanowaną rehospitalizację.
3. FS oceniany za pomocą skali FRAIL jest niezależnym czynnikiem ryzyka następujących powikłań wewnątrzszpitalnych: infekcji (w tym zapalenia płuc i ZUM) i konieczności stosowania antybiotykoterapii, AF, AKI oraz delirium w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu OZW. Pacjenci z FS wymagają dłuższej hospitalizacji w OITK.
4. B2M oceniana w chwili przyjęcia do szpitala jest niezależnym markerem FS w populacji pacjentów powyżej 65 roku życia z OZW.
5. Monitorowanie poziomu NSE podczas hospitalizacji może być użyteczne w stratyfikacji ryzyka śmiertelności ogólnej, a monitorowanie poziomu B2M w stratyfikacja ryzyka nieplanowanej rehospitalizacji, jednak taka ocena nie przynosi dodatkowych korzyści prognostycznych, wykraczających poza te, które zapewnia sama ocena FS za pomocą dostępnych skal. Ocenę markerów można rozważyć w grupie pacjentów dla których aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne nie mogą być stosowane (np. u pacjentów z zaburzeniami świadomości, będących pod wpływem analgosedacji) lub w sytuacji gdy ocena FS za pomocą dostępnych skal daje niejednoznaczne wyniki.

9. Piśmiennictwo

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Published 9 December 2020; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. 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.
3. Dai, Xuming, et al. "Acute coronary syndrome in the older adults." *Journal of geriatric cardiology : JGC* vol. 13,2 (2016): 101-8. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.012.
4. Engberding N, Wenger NK. Acute Coronary Syndromes in the Elderly. *F1000Res*. 2017 Oct 2;6:1791. doi: 10.12688/f1000research.11064.1. PMID: 29043079; PMCID: PMC5627582.
5. Linda P. Fried, Catherine M. Tangen, Jeremy Walston, Anne B. Newman, Calvin Hirsch, John Gottdiener, Teresa Seeman, Russell Tracy, Willem J. Kop, Gregory Burke, Mary Ann McBurnie, Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 56, Issue 3, 1 March 2001, Pages M146–M157, doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb 8. Erratum in: *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1328. PMID: 23395245; PMCID: PMC4098658.
7. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. 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; 54(6): 991–1001, doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x, indexed in Pubmed: 16776798
8. Zespół kruchości w gabinecie lekarza praktyka — o czym należy pamiętać? Paweł Łęgosz, Bartosz Krzowski, Anna E. Płatek, Anna Ryś, Karolina Semczuk-Kaczmarek, Filip M. Szymański, Paweł Małydyk *Varia Medica* 2018;2(3):222-228.
9. 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.
10. 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.
11. Qayyum S, Rossington JA, Chelliah R, et al. Prospective cohort study of elderly patients with coronary artery disease: impact of frailty on quality of life and outcome *Open Heart* 2020;7:e001314. doi: 10.1136/openhrt-2020-001314
12. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al. 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. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(3):231-242. doi:10.1177/2048872615581502
13. 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.
14. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J.* 2001;1:323–336.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg 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.
 18. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg 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.
 19. 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.
 20. Rodríguez-Queraltó O, Formiga F, López-Palop R, Marín F, Vidán MT, Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sanchís J, Corbí M, Aboal J, Bernal E, Alegre O, Vicent L, Ariza-Solé A; LONGEVO-SCA registry investigators. FRAIL Scale also Predicts Long-Term Outcomes in Older Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 May;21(5):683-687.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2019.10.007. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31780414.
 21. Calvo E, Teruel L, Rosenfeld L, Guerrero C, Romero M, Romaguera R, Izquierdo S, Asensio S, Andreu-Periz L, Gómez-Hospital JA, Ariza-Solé A. Frailty in elderly patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019 Feb;18(2):132-139. doi: 10.1177/1474515118796836. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30156426.
 22. Owen Bebb, Fraser G D Smith, Andrew Clegg, Marlous Hall, Chris P Gale, Frailty and acute coronary syndrome: A structured literature review, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 7, Issue 2, 1 March 2018, Pages 166–175, doi.org/10.1177/2048872617700873”
 23. Elisabetta Tonet, Rita Pavasini, Simone Biscaglia, Gianluca Campo. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why?. *J Geriatr Cardiol* 2019; 16(2): 129-137. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.005
 24. Cédric Annweiler, et.al. Plasma beta-2microglobulin as a marker of frailty in older adults: A pilot study. *J Gerontol A Biol SciMed Sci.* (2011) 66A(10):1077–1079
 25. Cheung, B. et al. Serum Beta-2 Microglobulin Level is Elevated in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clinical Therapeutics*, Volume 39, Issue 8, e52

26. Izabela Duda, et. al. Serum levels of the S100B protein and neuron-specific enolase are associated with mortality in critically ill patients. *Acta Abp Biochimica Polonica* (2017) 64 (4): 647–652
27. L. S. Rasmussen, Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Cta Anaesthesiol Scand* (1999) 43 (5): 495–500
28. Johanna Hoffmann et. al. Association between serum neuron specific enolase, age, overweight, and structural MRI patterns in 901 subjects. *Translational Psychiatry* (2017) 7 (12):1272
29. Aykan AÇ, Gökdeniz T, Bektaş H, et al. Assessment of Silent Neuronal Injury Following Coronary Angiography and Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. January 2016:52-59. doi:[10.1177/1076029614532007](https://doi.org/10.1177/1076029614532007)
30. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;: PMID: 32860058.
31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
32. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449. PMID: 21670242.
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury; *Kidney International Supplements* (2012) 2, 1; doi:[10.1038/kisup.2012.1](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1)
34. Ely, E. Wesley, Richard Margolin, Joseph Francis, Lisa May, Brenda Truman, Robert Dittus, Theodore Speroff, Shiva Gautam, Gordon R. Bernard, and Sharon K. Inouye. 2001. "Evaluation of Delirium in Critically Ill Patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)." *Critical Care Medicine* 29 (7): 1370–1379. doi:[10.1097/00003246-200107000-00012](https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012).
35. Silvia G Priori, Carina Blomström-Lundqvist, Andrea Mazzanti, Nico Blom, Martin Borggrefe, John Camm, Perry Mark Elliott, Donna Fitzsimons, Robert Hatala, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof, Keld Kjeldsen, Karl-Heinz Kuck, Antonio Hernandez-Madrid, Nikolaos Nikolaou, Tone M Norekvål, Christian Spaulding, Dirk J Van Veldhuisen, ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 41, 1 November 2015, Pages 2793–2867

36. Fred M. Kusumoto, MD, FACC, FAHA, FHRS, Chair, Mark H. Schoenfeld, MD, FACC, FAHA, FHRS, Vice Chair, Coletta Barrett, RN, FAHA, James R. Edgerton, MD, FACC, FHRS, Kenneth A. Ellenbogen, MD, FACC, FAHA, FHRS, Michael R. Gold, MD, PhD, FACC, Nora F. Goldschlager, MD, FACC, FAHA, FHRS, Robert M. Hamilton, MD, José A. Joglar, MD, FACC, FAHA, FHRS, Robert J. Kim, MD, Richard Lee, MD, MBA, Joseph E. Marine, MD, MBA, FACC, FHRS, Christopher J. McLeod, MB, ChB, PhD, FACC, FAHA, FHRS, Keith R. Oken, MD, FACC, Kristen K. Patton, MD, FACC, FAHA, FHRS, Cara N. Pellegrini, MD, FHRS, Kimberly A. Selzman, MD, MPH, FACC, FHRS, Annemarie Thompson, MD, Paul D. Varosy, MD, FACC, FAHA, FHRS, 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, *Circulation*, Volume 140, Issue 8, 20 August 2019; Pages e382-e482, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000628>
37. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
38. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, Bonanad C, Formiga F, Sanchis J, Martín-Sánchez FJ, Ruiz Ros V, Sanmartín Fernández M, Bueno H, Martínez-Sellés M. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Jan;72(1):63-71. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.06.035. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30269913.
39. Walker DM, Gale CP, Lip G, Martin-Sanchez FJ, McIntyre HF, Mueller C, Price S, Sanchis J, Vidan MT, Wilkinson C, Zeymer U, Bueno H. Editor's Choice - Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: A position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar;7(2):176-193. doi: 10.1177/2048872618758931. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29451402.
40. Sims JB, de Lemos JA, Maewal P, Warner JJ, Peterson GE, McGuire DK. Urinary tract infection in patients with acute coronary syndrome: a potential systemic inflammatory connection. *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1062-5. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.043. PMID: 15976789.
41. Dong M, Liu T, Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011 Mar 17;147(3):479-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.035. Epub 2011 Feb 5. PMID: 21296437.
42. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1467-71. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11084-4. PMID: 9605802.
43. Norman DC. Clinical Features of Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016 Aug;32(3):433-41. doi: 10.1016/j.cger.2016.02.005. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27394015.
44. 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.
45. 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.
 46. 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.
 47. Sergio Leonardi, Hector Bueno, Ingo Ahrens, Christian Hassager, Eric Bonnefoy, Maddalena Lettino, Optimised care of elderly patients with acute coronary syndrome, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 7, Issue 3, 1 April 2018, Pages 287–295, <https://doi.org/10.1177/2048872618761621>
 48. Vives-Borrás M, Martínez-Sellés M, Ariza-Solé A, et al. Clinical and prognostic implications of delirium in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(2):121-128. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.008
 49. Jiesisibieke ZL, Tung TH, Xu QY, et al. Association of acute kidney injury with frailty in elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2019;41(1):1021-1027. doi:10.1080/0886022X.2019.1679644
 50. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999 Mar 4;340(9):669-76. doi: 10.1056/NEJM199903043400901. PMID: 10053175.
 51. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Apr;64(4):705-14. doi: 10.1111/jgs.14076. Epub 2016 Mar 23. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2016 Oct;64(10):2171-2173. PMID: 27004732; PMCID: PMC4840067.
 52. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al., ESC Scientific Document Group , 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

10. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Ponad 60% pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) stanowią osoby w wieku powyżej 65 lat. Jednym z głównych czynników pogarszających rokowanie w tej grupie wiekowej jest zespół kruchości (*frailty syndrome*, FS). FS jest definiowany jako stan wyczerpania rezerw fizjologicznych ustroju, powodujący zwiększoną podatność organizmu na działanie czynników stresogennych, przyczyniając się do zaburzenia homeostazy wielu narządów. Osoby z FS cechuje gorsze funkcjonowanie w wielu sferach życia codziennego oraz zwiększone ryzyko powikłań, takich jak upadki, hospitalizacje czy zgon. Dane z literatury wskazują, że FS jest powszechny u pacjentów w wieku podeszłym leczonych z powodu OZW, a częstość występowania szacuje się na 5% do nawet 48%. Wykazano, że FS silnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaną chorobą wieńcową, po przebytej angioplastyce wieńcowej oraz u chorych z OZW. Populacja pacjentów w starszym wieku, zwłaszcza z FS jest często wykluczana z randomizowanych badań klinicznych, przez co brakuje rzetelnych rekomendacji dotyczących sposobu i momentu oceny FS, dedykowanych do tego narzędzi diagnostycznych, a także informacji dotyczących wpływu FS na ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych. Brakuje również danych na temat markerów mogących być „wyznacznikiem” kruchości, które pozwoliłyby dokładniej oszacować ryzyko w tej grupie pacjentów, a także mogłyby być użyteczne u osób, u których z różnych przyczyn aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne mają ograniczone zastosowanie. Wydaje się, że beta-2-mikroglobulina (B2M) oraz enolaza swoista dla neuronów (NSE) mogą spełnić tę rolę. B2M jest to białko wchodzące w skład układu antygenów zgodności tkankowej. Jest markerem m.in. chorób limfoproliferacyjnych, a także wczesnym markerem dysfunkcji nerek. Wykazano związek między podwyższonym poziomem B2M, a występowaniem FS oraz zwiększoną śmiertelnością pacjentów w wieku podeszłym. Z kolei NSE jest to enzym cytoplazmatyczny, występujący m.in. w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i jest markerem uszkodzenia tych komórek. Istnieją doniesienia na temat prognostycznego znaczenia NSE w urazach OUN, udarach mózgu, po zatrzymaniu krążenia, czy u krytycznie chorych w Oddziałach Intensywnej Terapii. Obecne są również dane, wskazujące na związek pomiędzy poziomem NSE, a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych po zabiegach operacyjnych oraz ryzykiem tzw. „cichego

uszkodzenia neuronów” („silent neuronal injury”) po zabiegach angioplastyki wieńcowej, definiowanego jako nieme klinicznie uszkodzenie komórek OUN, wynikające z embolizacji drobnych naczyń krwionośnych.

Cele badania

1. Ocena i porównanie wartości rokowniczej różnych skal do oceny FS w populacji osób ≥ 65 rż z OZW i wybór najbardziej odpowiedniej skali do stosowania w codziennej praktyce w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii Kardiologicznej (OITK).
2. Wpływ FS na ryzyko wystąpienia wewnątrzszpitalnych powikłań w populacji osób ≥ 65 rż z OZW.
3. Ocena wartości markerów: NSE i B2M jako czynników prognostycznych w populacji osób ≥ 65 rż z OZW i FS.

Każdy z ww. celów badania był tematem analizy w jednej z trzech publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

Ad.1 Nowak W, Kowalik I, Kuzin M, Krauze A, Mierzynska A, Sadowy E, Marcinkiewicz K, Stepinska J: Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged ≥ 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2022 May 28;19(5):343-353. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.010

Ad.2 Nowak W, Kowalik I, Nowicki M, Cichocki T, Stepinska J.: The impact of frailty on in-hospital complications in elderly patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2023; 20(3): E1–E11. doi.org/10.26599/1671-5411.2023.03.003

Ad.3 Nowak W, Kowalik I, Stępińska J. Evaluation of beta-2-microglobulin and neuron-specific enolase as prognostic factors in patients over 65 years of age with frailty syndrome hospitalized for acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* 2024 Aug 1;35(5):353-359. doi: 10.1097/MCA.0000000000001343. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38411209

Material i metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, jednośrodkowy. Projekt został zaaprobowany i uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Kardiologii w ramach pracy statutowej nr 3.19/III/18.

Grupa badana

Do badania włączonych zostało 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie od czerwca 2018 do listopada 2020 roku z powodu OZW. Kryteria włączenia to: wiek ≥ 65 lat oraz OZW, definiowany zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilna dusznica bolesna. Kryteria wyłączenia obejmują: brak zgody na udział w badaniu, pacjenci nieprzytomni i wentylowani mechanicznie oraz zaburzenia mowy, wzroku i słuchu uniemożliwiające ocenę na podstawie skal FS. Wizyty kontrolne przeprowadzono za pomocą kontaktu telefonicznego z pacjentem lub z osobą wyznaczoną przez chorego do informowania o stanie jego zdrowia.

Ocena zespołu kruchości

Ocenę FS przeprowadzano najszybciej jak to było możliwe od momentu przyjęcia pacjenta do OITK, z wyjątkiem testów funkcjonalnych, które przeprowadzano natychmiast po uruchomieniu pacjenta.

FS badano za pomocą 4 zwalidowanych skal: 1) kryteria Fried (skala referencyjna), 2) Edmonton Frail Scale (EFS), 3) FRAIL scale, 4) Clinical Frailty Scale (CFS).

Pobranie materiału i oznaczenia biochemiczne

Próbki krwi w celu oznaczenia poziomu markerów: B2M oraz NSE pobierane były 3-krotnie w trakcie hospitalizacji:

- przy przyjęciu (wyjściowe)
- w 2. dobie pobytu w Intensywnej Terapii Kardiologicznej (24-48godz.)
- w 7. dobie pobytu lub w dniu wypisu ze szpitala, jeśli był przed 7 dobą

Dane zostały zebrane w formie bazy danych, która została poddana analizie statystycznej. Oprócz wykonania testów istotności statystycznej weryfikujących hipotezy dotyczące

pojedynczego parametru (test t-Studenta dla niezależnych prób i dla par powiązanych) lub rozkładu cechy (test Manna-Whitney'a, kolejności par Wilcoxon, niezależności χ^2 , dokładny test Fisher, test McNemary i współczynniki zgodności kappa) badano współwystępowanie i relację pomiędzy wieloma zmiennymi metodami wieloczynnikowymi. (Praca 3) Wpływ FS na zmiany w czasie obserwacji stężenia B2M oraz NSE testowano dwuczynnikową analizą wariancji z powtórzonymi pomiarami, badając obok dwóch czynników głównych (obecności FS i numeru powtórzenia) również interakcję pomiędzy nimi. Ze względu na skośności rozkładów stężenia markerów, analizy przeprowadzono po zastosowaniu transformacji logarytmicznej zmiennych. (Praca 1 i 3) Identyfikacji niezależnych czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego z uwzględnieniem czasu zdarzenia (zgon, nieplanowane rehospitalizacje) przeprowadzono metodą proporcjonalnego hazardu Coxa z zastosowaniem eliminacji wstecznej (założenia proporcjonalnych hazardów zweryfikowano rozkładem reszt Schoenfelda, zgodność modelu oceniono statystyką C – Harrell'a, jednorodność krzywych przeżycia wolnego od zdarzeń estymowanych metodą Kaplana-Meiera zbadano testem log-rank). (Praca 2 i 3) Wieloczynnikową binarną regresję logistyczną z eliminacją wsteczną wykorzystano do wskazania niezależnych predyktorów komplikacji wewnątrzszpitalnych, spośród wszystkich badanych czynników w tym FS oraz stężeń markerów B2M i NSE (określono skorygowane ilorazy szans wystąpienia komplikacji dla danego czynnika, dobroć dopasowania - skojarzenie prognozowanych prawdopodobieństw i obserwowanych odpowiedzi - oceniono polem pod krzywą AUC z 95% przedziałem ufności). Przeprowadzono testowanie dwustronne, a błąd I rodzaju ustalono na poziomie $\alpha \leq 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono pakietem statystycznym SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)

Wyniki

Spośród 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat ze zdiagnozowanym OZW włączonych do badania, 78 (44,8%) pacjentów stanowiły kobiety, a 96 (55,2%) mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 74,8 lat, a najstarszy pacjent miał 96 lat. 96 (55,2%) pacjentów było w wieku 65-74 lat, 64 (36,8%) w wieku 75-84 lat, a 14 (8%) było w wieku ≥ 85 lat. STEMI zdiagnozowano u 88 (50,6%), NSTEMI u 80 (46%), a niestabilną dusznicę bolesną u 6 (3,4%) pacjentów.

Ocena występowania zespołu kruchości (praca 1)

FS stwierdzono u 72 pacjentów (41,4%) w skali Fried, 70 (40,2%) w EFS, 68 (39,1%) w skali FRAIL i 63 (36,3%) w CFS. Współczynniki zgodności z referencyjną skalą Fried były wysokie i wynosiły odpowiednio 0,88, 0,86, 0,79 dla FRAIL scale, EFS i CFS. Test McNemara wykazał, że FS był istotnie częściej wykrywany za pomocą skali Fried w porównaniu do CFS, ale nie w porównaniu ze skalami FRAIL i EFS, co sugeruje, że CFS może niedoszacowywać FS u starszych pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej z OZW.

Związek zespołu kruchości ze śmiertelnością, nieplanowaną rehospitalizacją i powikłaniami wewnątrzszpitalnymi (praca 1, 2)

Mediana czasu obserwacji wynosiła 637,5 dnia. Sześciu pacjentów wypadło z obserwacji. W okresie obserwacji zmarło 15 pacjentów (8 pacjentów w szpitalu), a 41 pacjentów miało nieplanowaną hospitalizację.

- w jednoczynnikowej i wieloczynnikowej analizie regresji COX'a, FS był niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, niezależnie od użytej skali. W obu analizach skala FRAIL miała najwyższy współczynnik hazard ratio (FRAIL scale, analiza jednoczynnikowa: HR 12.0 [95% CI: 2.7–53.4] $p < 0.001$; analiza wieloczynnikowa: HR 5.7 [1.2–26.8] $p = 0.027$)
- w jednoczynnikowej analizie regresji COX'a, FS niezależnie od użytej skali był czynnikiem ryzyka nieplanowych rehospitalizacji, ale w analizie wieloczynnikowej jedynie skala EFS była niezależnym predyktorem rehospitalizacji (EFS, analiza wieloczynnikowa: HR 2.2 [1.1–4.5] $p = 0.031$)
- FS (oceniany w skali FRAIL) okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka następujących powikłań wewnątrzszpitalnych: infekcji (OR 3.35 [1.60 - 7.01] $p = 0.001$), w tym zapalenia płuc i zakażenia układu moczowego) i antybiotykoterapii (OR 3.9 [1.9 - 8.1] $p < 0,001$), migotania przedsionków (OR 3.5 [1.3 - 9.3] $p = 0.014$), ostrego uszkodzenia nerek (OR 2.6 [1.2 - 5.3] $p = 0.012$), delirium (OR 11.7 [4.8 - 28.7] $p < 0.001$). Pacjenci z FS wymagają dłuższej hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej (długość pobytu > 3 dni: OR 3.7 [1.9 - 7.3] $p < 0.001$)

Ocena wartości prognostycznej markerów NSE i B2M (praca 3)

- podwyższona wartość B2M oceniana przy przyjęciu do szpitala jest niezależnym markerem występowania FS, z punktem odcięcia dla rozpoznania FS wynoszącym 2.85mg/l, czułość i swoistość testu wynoszą odpowiednio 52% i 84.4% (iloraz szans: OR 1.98 [1.09-4.00] $p = 0.044$)
- podwyższone wartości B2M w trakcie monitorowania stężenia, istotnie korelują ze zwiększonym ryzykiem nieplanowanej rehospitalizacji (OR: 1.21 [1.03-1.42]), podczas gdy podwyższone wartości NSE, korelują ze zwiększoną śmiertelnością ogólną (OR: 1.07 [1.03-1.10]). Nie wykazano, aby ocena markerów przynosiła dodatkowe korzyści w zakresie zdolności prognostycznych, wykraczające poza te, które zapewnia ocena FS za pomocą skali FRAIL.

Podsumowanie i wnioski

1. FS oceniany za pomocą skali Fried, FRAIL, EFS i CFS silnie i niezależnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością ogólną w populacji osób w wieku podeszłym, hospitalizowanych z OZW. Jedynie skala EFS okazała się niezależnym predyktorem nieplanowanej rehospitalizacji.
2. Skalę FRAIL uznano za najbardziej odpowiednie narzędzie diagnostyczne do użycia w codziennej praktyce w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii Kardiologicznej, chociaż skala EFS lepiej przewiduje nieplanowaną rehospitalizację.
3. FS oceniany za pomocą skali FRAIL jest niezależnym czynnikiem ryzyka następujących powikłań wewnątrzszpitalnych: infekcji (w tym zapalenia płuc i zakażenia układu moczowego) i antybiotykoterapii, migotania przedsionków, ostrego uszkodzenia nerek oraz delirium w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z OZW. Pacjenci z FS wymagają dłuższej hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej.
4. B2M oceniana w chwili przyjęcia do szpitala jest niezależnym markerem FS w populacji pacjentów powyżej 65 roku życia z OZW.
5. Monitorowanie poziomu NSE podczas hospitalizacji może być użyteczne w stratyfikacji ryzyka śmiertelności ogólnej, a monitorowanie poziomu B2M w stratyfikacja ryzyka nieplanowanej rehospitalizacji, jednak taka ocena nie przynosi dodatkowych korzyści prognostycznych, wykraczających poza te, które

zapewnia sama ocena FS za pomocą dostępnych skal. Ocenę markerów można rozważyć w grupie pacjentów dla których aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne nie mogą być stosowane (np. u pacjentów z zaburzeniami świadomości, będących pod wpływem analgosedacji) lub w sytuacji gdy ocena FS za pomocą dostępnych skal daje niejednoznaczne wyniki.

11. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Over 60% of all people admitted to hospital with acute coronary syndrome (ACS) are patients aged ≥ 65 years. One of the most important prognostic factors for predicting outcomes in older patients with ACS is frailty syndrome (FS). FS is a loss of physiological reserves, which leads to a failure of homeostasis following stressful events and causes vulnerability to adverse outcomes. Patients with frailty are characterized by poorer functioning in many areas of everyday life and an increased risk of complications such as falls, hospitalizations or death. Current studies and structured literature reviews have shown that frailty is common in older people with ACS, with an estimated prevalence of 5–48%. FS was shown to be an independent predictor of mortality in a group of elderly patients with coronary artery disease, after coronary angioplasty and in ACS patients. Older patients with FS are often excluded from clinical trials; therefore, current evidence-based recommendations are not applicable for these patients. There is a lack of information on how and when to assess FS, dedicated diagnostic tools, as well as information on the impact of FS on the risk of in-hospital complications. There is a lack of data on markers that could be used as an indicator of frailty; these would facilitate the diagnosis of frailty and could improve risk stratification in such patients. We hypothesize that beta-2-microglobulin (B2M) and neuron-specific enolase (NSE) may prove useful. B2M is a component of the human leukocyte antigen complex. B2M is a marker of lymphoproliferative diseases and also an early marker of renal dysfunction, and data currently exists regarding the association between elevated levels of B2M and the occurrence of FS and increased mortality in older patients. NSE is a neuronal cytoplasmic enzyme used as a marker of central nervous system (CNS) cell damage in CNS injuries, strokes, and after cardiac arrest or in critically ill patients in Intensive Care Units. An association has been demonstrated between NSE and silent neuronal ischemia (SNI) after percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass grafting. SNI is caused by decreased cerebral perfusion and microembolism of small vessels of the CNS, and it may be associated with dementia and deterioration in cognitive functions in patients with coronary artery disease and ACS.

Aims of the studies

1. Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged \geq 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome, and to identify the most valuable frailty scale in these patients.
2. Assessment of the impact of frailty syndrome on in-hospital complications in patients aged \geq 65 years with acute coronary syndrome.
3. Evaluation of B2M and NSE as prognostic factors in patients over 65 years of age with frailty syndrome hospitalized for acute coronary syndrome

Each of the objectives was analyzed in one of the three publications included in the doctoral thesis:

Ad.1 Nowak W, Kowalik I, Kuzin M, Krauze A, Mierzynska A, Sadowy E, Marcinkiewicz K, Stepinska J: Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged \geq 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2022 May 28;19(5):343-353. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.010

Ad.2 Nowak W, Kowalik I, Nowicki M, Cichocki T, Stepinska J.: The impact of frailty on in-hospital complications in elderly patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2023; 20(3): E1–E11. doi.org/10.26599/1671-5411.2023.03.003

Ad.3 Nowak W, Kowalik I, Stępińska J. 'Evaluation of beta-2-microglobulin and neuron-specific enolase as prognostic factors in patients over 65 years of age with frailty syndrome hospitalized for acute coronary syndrome'. *Coron Artery Dis.* 2024 Aug 1;35(5):353-359. doi: 10.1097/MCA.0000000000001343. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38411209

Material and methods

This was a single-center prospective cohort study. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the National Institute of Cardiology in Warsaw, statutory work no. 3.19/III/18.

Participants

Patients aged ≥ 65 years, hospitalized in the Cardiac Care Unit of the National Institute of Cardiology in Warsaw from June 2018 to November 2020 due to ACS were included. Exclusion criteria included a refusal to participate, inability to give consent, unconsciousness, mechanical ventilation and any substantial visual, hearing or speech impairments that precluded a frailty assessment. Patients were followed up by telephone consultation (with the patient or with a person designated by the patient to inform about his/her health condition).

Frailty assessment

Frailty was assessed as soon as possible after admission with the exception of the physical tests, which were performed immediately after patients' bed restrictions were removed. Four validated frailty scales were used: 1) the Fried frailty scale (as a reference scale), 2) the Edmonton Frail Scale (EFS), 3) the FRAIL scale, 4) the Clinical Frailty Scale (CFS).

Laboratory analysis

Blood samples were taken three times to determine B2M and NSE levels during hospitalization:

- at the time of admission to the hospital
- on the second day of hospitalization in the Cardiac Care Unit (24–48 hours after admission)
- on the seventh day of hospitalization or the day of discharge from the hospital if it was before the seventh day

The data was collected in the form of a database that was subjected to statistical analysis. Statistical significance tests were performed to verify hypotheses regarding a single parameter (the Student's t-test) or the distribution of a feature (the Mann-Whitney test, the Wilcoxon test, the chi-square test, the Fisher's exact test, the McNemara test and the kappa coefficients of agreement) and the co-occurrence and relationship between many variables were examined by multivariate methods. (Publication 3) The impact of FS on changes in B2M and NSE concentrations during observation was tested with the two-way analysis of variance with repeated measurements, examining in addition to the two main factors (presence of FS and repetition number) also the interaction between them. Due to the skewness of the marker concentration distributions, the analyzes were performed after

applying a logarithmic transformation of the variables. (Publication 1 and 3)

Identification of independent risk factors for the occurrence of the end point, taking into account the time of the event (all-cause mortality, unscheduled rehospitalization) was performed using the Cox proportional hazards regression models with the backward variable selection (the proportionality of hazards was verified using the weighted Schoenfeld residuals, models were assessed using the Harrell's Concordance Statistics (C-index), the probabilities of survival and survival free of unscheduled rehospitalization were estimated using the Kaplan–Meier method, the homogeneities of the curves with a different status of FS were assessed with the log-rank test.). (Publication 2 and 3)

Multivariate binary logistic regression with backward selection was used to identify independent predictors of in-hospital complications among all tested factors, including FS and the concentrations of B2M and NSE markers (adjusted odds ratios of complications for a given factor were determined, goodness of fit - the association of predicted probabilities and observed responses - assessed by area under the curve (AUC) with 95% CI). Two-sided testing was performed, and the type I error was set at $\alpha \leq 0.05$. Statistical analysis was performed with the SAS 9.4 statistical package (SAS Institute, Cary, NC, USA)

Results

A total of 174 patients aged ≥ 65 years with diagnosed ACS were recruited. 78 (44.8%) patients were female and 96 (55.2%) were male. The mean patient age was 74.8 years and the oldest was 96 years. 96 (55.2%) patients were 65–74 years of age, 64 (36.8%) were 75–84 years of age, and 14 (8%) were ≥ 85 years of age. STEMI was diagnosed in 88 (50.6%) patients, NSTEMI in 80 (46%) patients, and UA in 6 (3.4%) patients.

Frailty assessment (publication 1)

Frailty was identified in 72 (41.4%) by the Fried frailty scale, 70 (40.2%) by the EFS, 68 (39.1%) by the FRAIL scale, and 63 (36.3%) by the CFS. The agreement coefficients were high for each scale and were 0.88, 0.86, 0.79 for the FRAIL scale, EFS and CFS, respectively. McNemar's test showed that frailty was significantly more often identified using the Fried frailty scale compared to the CFS (but not compared to the FRAIL scale or the EFS), indicating that the CFS may underestimate frailty in elderly patients hospitalized in a Cardiac Care Unit with ACS.

Association of frailty with all-cause mortality, unscheduled rehospitalization and in-hospital complications (publication 1 and 2)

The median follow-up time was 637.5 days. Six patients were lost prior to follow-up. During the follow up period, 15 patients died (8 patients in hospital) and 41 patients had an unscheduled hospitalization

- Frailty was associated with all-cause mortality regardless of the scale used and the association was demonstrated in both the univariate and multivariate Cox regression models. In both analyses, the FRAIL scale had the highest hazard ratio (HR) (Univariate analysis: HR = 12.0, 2.7–53.4, $p < 0.001$; Multivariate analysis: HR = 5.7, 1.2–26.8, $p = 0.027$)
- In the univariate Cox regression model, frailty was associated with an increased risk of unscheduled rehospitalization regardless of the scale used. Multivariate analysis showed that frailty assessed only with the EFS was an independent predictor of unscheduled rehospitalization (HR = 2.2, 95% CI 1.1–4.5, $p = 0.031$).
- Frailty assessed by the FRAIL scale was shown to be an independent predictor of: infection (OR: 3.35 [1.6-7.01]), particularly pneumonia and urinary tract infection, antibiotic therapy during hospitalization (OR: 3.9 [1.9-8.1]), atrial fibrillation (OR: 3.5 [1.3-9.3]), acute kidney injury (OR: 2.6 [1.2–5.3]), and delirium (OR: 11.7 [4.8–28.7]), as well as longer length of stay in the Cardiac Care Unit (> 3 days) (OR: 3.7 [1.9-7.3]).

Association of serum NSE and B2M with all-cause mortality and unscheduled rehospitalization (publication 3)

- An elevated B2M level at the time of admission to the hospital was an independent marker of the occurrence of frailty and the optimal cut-off point for the diagnosis of frailty was 2.85 mg/l with a sensitivity of 52% and a specificity of 84.4% (OR: 1.98 [1.09-4.00] $p=0.044$)
- Monitoring marker levels during hospitalization revealed that an elevated B2M level was associated with an increased risk of unscheduled rehospitalization (OR: 1.21 [1.03-1.42]) and elevated NSE level was associated with all-cause mortality

(OR: 1.07 [1.03-1.10]). The assessment of markers provides no additional benefits in the prognostic capacity beyond those provided by frailty assessed by the FRAIL scale.

Conclusions

1. Frailty assessed by the Fried frailty scale, the FRAIL scale, the EFS and the CFS is strongly associated with an increased risk of all-cause mortality in an elderly population with ACS. Only the EFS turned out to be an independent predictor of unscheduled rehospitalization.
2. Compared to the other scales, the FRAIL scale, turned out to have the best prognostic value and it may be a favored tool for elderly ACS patients in the Cardiac Care Unit. However, the EFS better predicts unscheduled rehospitalization.
3. Frailty assessed by the FRAIL scale is an independent risk factor for the following in-hospital complications: infections (including pneumonia and urinary tract infection) and antibiotic therapy, atrial fibrillation, acute kidney injury and delirium in the population of patients aged ≥ 65 years hospitalized with ACS. Patients with FS require longer hospitalization in the Cardiac Care Unit.
4. B2M assessed at the time of admission to the hospital is an independent marker of frailty in the population of patients over 65 years of age hospitalized due to ACS.
5. Monitoring NSE levels during hospitalization may be useful in the risk stratification of all-cause mortality, while monitoring B2M levels may aid in the risk stratification of unscheduled rehospitalization. However, the assessment of markers provides no additional benefits in the prognostic capacity beyond those provided by frailty alone, thus, such an assessment may be considered in a group of patients for whom currently available diagnostic tools cannot be used, (such as patients with impaired consciousness or under the influence of analgesedation) or when the assessment of FS gives questionable and ambiguous results.