

· 综述 ·

衰弱对老年急性冠脉综合征患者预后及治疗策略的影响

张艳阳, 孙颖\*, 李虹伟

(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科, 北京 100050)

【摘要】 衰弱是常见老年综合征之一, 衰弱增加老年急性冠脉综合征 (ACS) 患者的死亡率、心血管事件、住院时间及出血风险, 衰弱患者接受冠状动脉造影及冠状动脉介入治疗的可能性较非衰弱者低, 衰弱也会增加接受冠状动脉介入治疗的患者死亡率。老年衰弱患者是否可以经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 中获益, 以及如何进行临床决策尚缺乏足够的循证医学证据指导。

【关键词】 老年人; 衰弱; 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗

【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.217

Impact of frailty on prognosis and clinical strategies in patients with acute coronary syndrome

ZHANG Yan-Yang, SUN Ying\*, LI Hong-Wei

(Department of Geriatric, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Frailty, one of the most common geriatric syndromes, increases mortality, adverse cardiovascular events, and bleeding risk in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS). Patients with frailty receive percutaneous coronary intervention (PCI) less frequently than those without, and frailty increases mortality of patients with PCI. There is a lack of evidence whether frail elderly patients can benefit from PCI and evidence to guide clinical decisions.

【Key words】 aged; frailty; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention

This work was supported by Key Medical Development Projects of Beijing Municipal Administration of Hospitals (ZYLX201838).

Corresponding author: SUN Ying, E-mail: ysun15@163.com

衰弱是指“老年人生理储备下降及抗应激能力减退, 外界较小刺激即可引起临床事件的发生”<sup>[1]</sup>。相关研究表明, 发达国家衰弱的患病率为 10.7%<sup>[2]</sup>, 发展中国家衰弱患病率为 3.9%~51.4%, 衰弱前期患病率为 13.4%~71.6%<sup>[3]</sup>。衰弱与心血管疾病的相关性逐渐引起关注, 有研究表明急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者中衰弱的患病率约为 19.7%~48.5%<sup>[4]</sup>, 衰弱可能影响 ACS 患者预后及治疗策略。本文就 ACS 合并衰弱患者的预后及治疗策略的相关性研究进行综述, 旨在提高对老年 ACS 患者合并衰弱的认识。

1 衰弱与老年 ACS 患者不良预后相关

衰弱会导致 ACS 患者预后不良, 积极的开展衰弱评估对这部分患者预后的判断及不良事件的预测

有重要价值。

1.1 衰弱增加老年 ACS 患者死亡率

一项共纳入 2 475 例老年 ACS 患者的 meta 分析发现, 衰弱的 ACS 患者死亡风险增加, 住院死亡风险为非衰弱 ACS 患者的 5.49 倍, 短期 (<6 个月) 死亡风险为非衰弱 ACS 患者的 3.56 倍, 长期 (>12 个月) 死亡风险为 2.39 倍, 且衰弱是老年 ACS 患者住院死亡和随访全因死亡率的独立预测因子<sup>[4]</sup>。Blanco 等<sup>[5]</sup>的一项研究纳入 236 例 ACS 患者并进行 470 d 的随访, 采用埃德蒙顿衰弱量表 (Edmonton frail scale, EFS) 评估患者的衰弱情况, 其中 75 例患者在随访期间死亡, 发现衰弱是随访期间全因死亡的独立预测因子, 且随着衰弱程度增加死亡率越高。Ekerstad 等<sup>[6]</sup>纳入 307 例老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial

infarction, NSTEMI) 患者, 采用加拿大健康与老龄化研究临床衰弱量表 (Canadian study of health and aging clinical frailty scale, CSHA-CFS) 评估衰弱情况, 衰弱患者 149 例 (CSHA-CFS 5~7 分), 随访中位时间 6.7 年, 发现衰弱与 5 年以上的长期随访的全因死亡率独立相关。然而, 随着时间的推移, 衰弱与长期死亡率之间的相关性变得越来越弱, 而共病与长期死亡率之间的相关性越来越强。

### 1.2 衰弱增加老年 ACS 患者主要不良心血管事件

Alonso 等<sup>[7]</sup>发现, 入院时衰弱 ACS 患者的全球急性冠状动脉事件注册 (global registry of acute coronary events, GRACE) 评分、心肌梗死溶栓治疗临床试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 危险评分和 CRUSADE 评分比非衰弱患者更高, 与非衰弱患者相比, 衰弱患者的院内主要不良心脏事件 (major adverse cardiac events, MACE) 及主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE) 发生率显著增高, 且衰弱是 MACE 及 MACCE 事件的独立预测指标。

步速下降是 Fried 量表等衰弱量表的重要参考指标。研究表明步行速度减慢与急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者心血管事件增加有关。Matsuzawa 等<sup>[8]</sup>纳入 472 例老年 STEMI 患者的单中心前瞻性观察研究结果显示, 在随访 5~6 年时间内观察到 17.6% 的患者发生心血管事件 (包括心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性缺血性脑卒中), 并发现心血管事件随着步行速度的下降而增加, 认为步行速度是心血管事件的显著独立预测因子。

较多研究发现, 衰弱会增加心血管事件风险, 有学者在该现象的基础上, 发现在常用心血管风险评估工具 GRACE 或 TIMI 评分的基础上联合衰弱评估, 可以增加对心血管事件的预测能力。Campo 等<sup>[9]</sup>纳入 402 例 70> 岁老年 ACS 患者进行前瞻性队列研究, 观察终点事件为 1 年内心血管死亡率、MACCE 事件及全因死亡率, 发现在 GRACE 或 TIMI 风险评分的基础上联合出院前进行简易机体功能评估 (short physical performance battery, SPPB) 后, 对 MACCE 事件发生的鉴别能力提高了 4.3%。

### 1.3 衰弱的老年 ACS 患者出血风险增加

Dodson 等<sup>[10]</sup>纳入 12 330 例急性心肌梗死患者进行研究, 根据加拿大健康与衰老研究的 Rockwood 模型制定了衰弱评分系统, 计算衰弱的患病率为 16.4%, 发现衰弱组的主要出血事件发生率增高, 且随衰弱程度的增加而增加 (非衰弱 6.5%, 轻度衰弱

9.4%, 中到重度衰弱 9.9%;  $P < 0.001$ )。Alonso 等<sup>[11]</sup>纳入 190 例年龄  $\geq 75$  岁的 I 型心肌梗死患者, 采用欧洲健康、老龄化和退休调查-衰弱指数 (survey of health, ageing and retirement in Europe-frailty index, SHARE-FI) 评估衰弱情况, 发现衰弱患者年龄较大, 共病较多, 入院时 CRUSADE 评分较高。尽管衰弱患者使用 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂的频率降低, 置管率降低, 但衰弱仍可预测 30 d 随访期间的大出血。且多因素分析显示, 衰弱是老年 ACS 患者大出血的独立预测因子。

### 1.4 衰弱会增加老年 ACS 患者的住院时间及再住院率

Murali-Krishnan 等<sup>[12]</sup>发现, 衰弱患者相较于非衰弱患者入院至行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的时间间隔更长 [(2.9 $\pm$ 5.6) 和 (1.7 $\pm$ 3.1) d]。PCI 术后, 衰弱患者住院时间亦明显长于非衰弱患者 [(14.1 $\pm$ 26.7) 和 (3.5 $\pm$ 8.8) d], 并且衰弱是住院时间延长的独立预测因子。Graham 等<sup>[13]</sup>发现, EFS 得分越高, 平均住院时间越长 (0~3 分为 7.0 d, 4~6 分为 9.7 d, 7 分为 12.7 d;  $P = 0.03$ )。Dou 等<sup>[14]</sup>的 meta 分析纳入了 6 项研究, 分析衰弱与再入院风险之间的关系, 认为衰弱显著增加老年 ACS 患者再入院率。

### 1.5 衰弱患者的生活质量更低

Uchmanowicz 等<sup>[15]</sup>纳入 100 例 65 岁以上的 NSTEMI 患者, 采用世界卫生组织生活质量量表简表评价生活质量, Tilburg 衰弱指数评价衰弱, 发现衰弱患者的生活质量较低。

## 2 衰弱对老年 ACS 患者治疗策略的影响

### 2.1 衰弱老年人接受 PCI 的比率较非衰弱老年人低

随着冠状动脉介入技术的不断进步, 接受 PCI 治疗的老年患者人数庞大, 并且在逐年增加。Goel 等<sup>[16]</sup>发现, 从 2003 年到 2014 年美国 69 271 例  $\geq 90$  岁患者接受了 PCI 治疗, 占总体 PCI 患者的 0.9%。我国老年人接受 PCI 的数量也十分庞大, 根据国家卫生健康委员会冠心病介入治疗注册数据, 2017 年大陆地区冠心病介入治疗总例数为 753 142 例, 较 2016 年增长 3%<sup>[17]</sup>。

现有研究显示, 衰弱老年患者接受 PCI 的比率较非衰弱者低。Ekerstad 等<sup>[18]</sup>观察到衰弱与非衰弱老年人在选择治疗策略时存在明显差异, 衰弱与非衰弱老年人接受 PCI 治疗的比率分别为 6.7% 和 30.4%。Graham 等<sup>[13]</sup>研究发现, 衰弱与非衰弱老年

人接受 PCI 治疗的比率分别为 16.4% 和 36.5%。Alonso 等<sup>[7]</sup>研究发现,衰弱与非衰弱老年人接受 PCI 治疗的比率分别为 43.7% 和 69.5%。以上研究表明,尽管老年人接受 PCI 治疗的比率逐年上升,但衰弱老年人接受 PCI 治疗的比率明显低于非衰弱老年人。衰弱患者和非衰弱患者行冠状动脉造影检查的比率同样存在差异,Kang 等<sup>[19]</sup>发现衰弱与非衰弱老年人接受冠状动脉造影的比例分别为 75.7% 和 85.0%。

虽然临床上并没有对老年 ACS 患者展开衰弱评估,但以上研究观察到衰弱与非衰弱患者治疗策略选择存在差异。值得注意的是,Bebb 等<sup>[20]</sup>发现合并衰弱但接受冠状动脉造影的老年患者平均年龄低,男性占比更高,患痴呆、充血性心力衰竭或严重肾脏疾病(肾小球滤过率 $<30\text{ ml/min}$ )的可能性更小。

## 2.2 老年 ACS 合并衰弱患者接受 PCI 治疗的情况

衰弱同样增加接受 PCI 治疗的老年 ACS 患者死亡率。Murali-Krishnan 等<sup>[12]</sup>使用 CSHA-CFS 对稳定性心绞痛或 ACS 入院行 PCI 的患者进行衰弱评估,纳入患者平均年龄( $62\pm12$ )岁,发现衰弱与 30 d 死亡率和 1 年死亡率的增加有关。Tse 等<sup>[21]</sup>一项 meta 分析同样发现,衰弱增加了 PCI 患者的死亡率,衰弱是术后全因死亡率的重要预测因子,Fried 评分和 CFS 是死亡率的有力预测指标。

但老年衰弱患者是否可以从 PCI 中获益,目前相关研究的结论尚不一致。Nunez 等<sup>[22]</sup>一项前瞻性单中心观察性研究纳入 270 例 $>65$  岁住院治疗的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)老年患者,平均随访时间为 4.4 年,进行回归分析后发现,接受 PCI 治疗并不会降低死亡率,但在衰弱患者中观察到,接受 PCI 治疗会降低衰弱患者的全因再住院率及心血管再住院率。该研究观察到接受 PCI 治疗对衰弱患者再住院及心血管再住院方面有获益。

Llao 等<sup>[23]</sup>研究纳入 531 例 $\geq 80$  岁(平均年龄 84.3 岁)的 NSTEMI-ACS 住院患者,其中 145 例(27.3%)患者合并衰弱,行 PCI 患者中衰弱者占 23.3%,保守治疗患者中衰弱者占 40.3%,接受 PCI 治疗的患者年龄较轻、衰弱比例较低。该研究发现,随访 6 个月内,保守治疗的患者较接受介入治疗的患者不良心血管事件发生率更高,但这种相关性在非衰弱患者中显著,在衰弱患者中没有差异。该研究观察到接受介入治疗对衰弱患者在心血管事件方面并没有明确获益。

Damluji 等<sup>[24]</sup>研究纳入 469 390 例急性心肌梗

死老年人,中位年龄 82 岁,采用衰弱指数评估衰弱状况,纳入人群总体衰弱的患病率为 19%,研究发现衰弱与非衰弱老年人均可受益于 PCI 术,相较于保守治疗,衰弱组的住院死亡率降低了 41%,非衰弱组住院死亡率下降 51%。

## 3 衰弱干预与心脏康复

衰弱的存在使老年 ACS 患者的管理复杂化。在社区生活及住院期间计划性地为衰弱老年患者量身定做的运动训练在一定程度上可以改善他们的身体机能和生活质量<sup>[25,26]</sup>。特别在慢性心力衰竭患者中,有组织的运动训练可以改善与慢性心力衰竭相关的神经激素、炎症和代谢参数,对身体功能和生活质量有良好的影响<sup>[27]</sup>。衰弱干预对 ACS 康复的研究目前较少,尚有正在进行的 HULK 研究<sup>[28]</sup>是一项前瞻性多中心随机对照试验,纳入在 ACS 急性期 1 个月无不良事件的 SPPB 得分 4~9 分的 $\geq 70$  岁的老年患者,随机分配为护理标准组或体育活动干预组,主要终点是 6 个月的 SPPB 分值,该研究旨在分析体育活动干预是否能改善 ACS 老年患者的身体表现、生活质量和延迟其功能下降的残疾的发生。营养是衰弱患者心脏康复中一个非常重要的部分,尤其是对高龄、衰弱、肌肉减少症患者。Tonet 等<sup>[29]</sup>研究发现简易营养评估量表(mini nutritional assessment-short form, MNA-SF)有助于鉴别老年 ACS 患者的营养不良。MNA-SF 值是全因死亡率的独立预测因子,提高了 GRACE 风险评分的预测价值。Bonney 等<sup>[30]</sup>研究发现,改善营养状况可以降低衰弱的风险,改善营养也可以改善老年人和衰弱患者的功能预后。

综上所述,目前已有多个临床研究分别或同时运用不同衰弱测量工具评估衰弱状态,发现衰弱与 ACS 不良预后相关。衰弱增加老年 ACS 患者的死亡率、MACCE 事件发生率,并导致住院时间延长,生活质量下降。然而,目前尚无指南建议对老年 ACS 患者开展常规的衰弱评估。此外,老年 ACS 合并衰弱患者的 PCI 治疗策略还有待开展更多的研究以提供更充分的循证医学证据。

## 【参考文献】

- [1] Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58 (4): 681-687. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
- [2] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60 (8): 1487-1492. DOI: 10.1111/j.



- 1532-5415. 2012. 04054. x.
- [3] Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, *et al.* Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): e018195. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018195.
- [4] Man C, Xiang S, Fan Y. Frailty for predicting all-cause mortality in elderly acute coronary syndrome patients: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 52: 1-6. DOI: 10.1016/j.arr.2019.03.003.
- [5] Blanco S, Ferrières J, Bongard V, *et al.* Prognosis impact of frailty assessed by the Edmonton frail scale in the setting of acute coronary syndrome in the elderly[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 933-939. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.026.
- [6] Ekerstad N, Pettersson S, Alexander K, *et al.* Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up after more than 5 years[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25 (17): 1813-1821. DOI: 10.1177/2047487318799438.
- [7] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, *et al.* Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(5): 434-440. DOI: 10.1177/2048872616644909.
- [8] Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, *et al.* Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (19): 1964-1972. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.020.
- [9] Campo G, Maietti E, Tonet E, *et al.* The assessment of scales of frailty and physical performance improves prediction of major adverse cardiac events in older adults with acute coronary syndrome[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(6): 1113-1119. DOI: 10.1093/gerona/glz123.
- [10] Dodson JA, Hochman JS, Roe MT, *et al.* The association of frailty with in-hospital bleeding among older adults with acute myocardial infarction: insights from the action registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11 (22): 2287-2296. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.08.028.
- [11] Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, *et al.* Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 590-593. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.268.
- [12] Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, *et al.* Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1): e000294. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000294.
- [13] Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, *et al.* Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29 (12): 1610-1615. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.016.
- [14] Dou Q, Wang W, Wang H, *et al.* Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 222. DOI: 10.1186/s12877-019-1242-8.
- [15] Uchmanowicz I, Lisiak M, Wleklík M, *et al.* The relationship between frailty syndrome and quality of life in older patients following acute coronary syndrome[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 805-816. DOI: 10.2147/cia.S204121.
- [16] Goel K, Gupta T, Gulati R, *et al.* Temporal trends and outcomes of percutaneous coronary interventions in nonagenarians: a national perspective[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(18): 1872-1882. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.06.026.
- [17] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 (3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [18] Hu SS, Gao RL, Liu LS, *et al.* Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. *Chin Circ J*, 2019, 34 (3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [19] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, *et al.* Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2011, 124(22): 2397-2404. DOI: 10.1161/circulationaha.111.025452.
- [20] Kang L, Zhang SY, Zhu WL, *et al.* Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(6): 662-667. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.010.
- [21] Bebb O, Smith FG, Clegg A, *et al.* Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7 (2): 166-175. DOI: 10.1177/2048872617700873.
- [22] Tse G, Gong M, Nunez J, *et al.* Frailty and mortality outcomes after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta analysis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18 (12): 1097. e1091-1097. e1010. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.09.002.
- [23] Nunez J, Ruiz V, Bonanad C, *et al.* Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non-ST-segment acute coronary syndrome: the role of frailty[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 456-458. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.151.
- [24] Liao I, Ariza-Sole A, Sanchis J, *et al.* Invasive strategy and frailty in very elderly patients with acute coronary syndromes[J]. *Euro-Intervention*, 2018, 14(3): e336-e342. DOI: 10.4244/eij-d-18-00099.
- [25] Damluji AA, Huang J, Bandeen-Roche K, *et al.* Frailty among older adults with acute myocardial infarction and outcomes from percutaneous coronary interventions[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (17): e013686. DOI: 10.1161/jaha.119.013686.
- [26] Cesari M, Vellas B, Hsu FC, *et al.* A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons — results from the LIFE-P study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(2): 216-222. DOI: 10.1093/gerona/glu099.
- [27] 郭金花, 阳丹, 张军. 个体化多元运动干预对住院老年患者衰弱状态和躯体功能的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(9): 661-664. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.143.
- [28] Guo JH, Yang D, Zhang J. Effect of multi-component individualized exercise intervention on frailty and physical function in elderly inpatients[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2019, 18 (9): 661-664. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.143.
- [29] Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, *et al.* Frail-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in non-dependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(12): 725-732. DOI: 10.1002/clc.22345.
- [30] Tonet E, Maietti E, Chiaranda G, *et al.* Physical activity intervention for elderly patients with reduced physical performance after acute coronary syndrome (Hulk study): rationale and design of a randomized clinical trial[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 98. DOI: 10.1186/s12872-018-0839-8.
- [31] Tonet E, Campo G, Maietti E, *et al.* Nutritional status and all-cause mortality in older adults with acute coronary syndrome[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(5): 1572-1579. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.025.
- [32] Bonnefoy M, Berrut G, Lesourd B, *et al.* Frailty and nutrition: searching for evidence[J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19(3): 250-257. DOI: 10.1007/s12603-014-0568-3.