

SYNTAX SKOR KAO PREDIKTOR NEŽELJENIH DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA NAKON AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

SYNTAX SCORE AS PREDICTOR OF ADVERSE EVENTS IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Aleksandar Davidović¹, Jelica Davidović², Marina Đorđević³, Radmila Resimić⁴, Dijana Otašević⁴, Snežana Lazić⁵, Bratislav Lazić⁵, Dane Cvijanović¹

¹Kliničko bolnički centar Zvezdara, Odeljenje za interventnu kardiologiju

²Kliničko bolnički centar Zvezdara, KO za kardiovaskularne bolesti

³Kliničko bolnički centar Zvezdara, Odsek koronarne jedinice

⁴Kliničko bolnički centar Zvezdara

⁵Medicinski fakultet u Pristini sa privremenim sedistem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Uvod: Akutni koronarni sindrom se manifestuje kao STEMI i NSTEMI akutni infarkt miokarda (AIM). Neželjeni kardiovaskularni događaji su: slabost srca, nefatalni reinfarkt, ponavljajući angiozni bol, ponovna hospitalizacija i mortalitet. SYNTAX skor je angiografski indikator koji je prediktor neželjenih događaja nakon AIM.

Cilj rada je utvrđivanje značaja Syntax skora kao prediktora neželjenih ishoda kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda. **Metod rada:** Retrospektivna studija sprovedena je u KBC Zvezdara u Beogradu, u Odseku interventne kardiologije, analizom medicinske dokumentacije za vremenski period januar - mart 2020. godine. Ispitano je 80 bolesnika oba pola, životne dobi od 30 do 80 godina hospitalizovanih zbog infarkta miokarda. Praćeni parametri su: socioepidemiološki podaci, SYNTAX skor, neželjeni događaji (ponovni infarkt, revaskularizacija, moždani udar i mortalitet).

Rezultati: Od 80 ispitanika uključenih u studiju, 32,5% je bilo ženskog, a 67,5% muškog pola. Njih 75% imalo je STEMI, a 25% NSTEMI entitet. Prosečna starost obolelih bila je 61,7 godina. Neželjeni događaji godinu dana nakon hospitalizacije bili su prisutni kod 40% bolesnika sa STEMI i to: reinfarkt kod 6,7%, ponovna revaskularizacija kod 23,3%, moždani udar kod 1,7% i letalni ishod kod 8,3% bolesnika. SYNTAX skor je nizak kod 24 bolesnika (40%) sa STEMI infarktom miokarda i visok SYNTAX skor kod 25 ispitanika (41,6%).

Zaključak: SYNTAX skor je, kao prediktor neželjenih ishoda, od izuzetnog značaja za kliničku praksu i praćenje bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, neželjeni događaji, SYNTAX skor

SUMMARY

Introduction: Acute coronary syndrome manifests as STEMI and NSTEMI acute myocardial infarction (AIM). Adverse cardiovascular events include: heart failure, nonfatal reinfarction, recurrent angio pain, rehospitalization, and mortality. The SYNTAX score is an angiographic indicator that is a predictor of adverse events after AIM.

The aim of this study was to determine the significance of Syntax score as a predictor of adverse outcomes in patients after acute myocardial infarction.

Method: A retrospective study was conducted at the Zvezdara Clinical Hospital in Belgrade in the Department of Interventional Cardiology, by analyzing medical documentation for the period January - March 2020. 80 patients of both sexes, aged 30 to 80, were examined and hospitalized for myocardial infarction. The monitored parameters were: socioepidemiological data, SYNTAX score, adverse events (recurrent infarction, revascularization, stroke and mortality).

Results: Of the 80 respondents included in the study, 32.5% were female and 67.5% male. 75% of them had STEMI and 25% NSTEMI entity. The average age of the patients was 61.7 years. Adverse events one year after hospitalization were present in 40% of patients with STEMI, namely: reinfarction in 6.7%, revascularization in 23.3%, stroke in 1.7% and lethal outcome in 8.3% of patients. SYNTAX score is low in 24 patients (40%) with STEMI myocardial infarction and high SYNTAX score in 25 subjects (41.6%).

Conclusion: The SYNTAX score as a predictor of adverse outcomes is extremely important for clinical practice and follow-up of patients after acute myocardial infarction.

Key words: acute myocardial infarction, adverse events, SYNTAX score

Autor za korespondenciju:

Aleksandar Davidović

Ul. Paje Jovanovića 11/9 Beograd

e-mail: davidovicalex@hotmail.com

Rad primljen: 04.06.2021; Rad prihvaćen: 24.01.2022.

UVOD

Akutni koronarni sindrom (AKS) je stanje uzrokovano naglim nastankom poremećaja krvotoka kroz koronarne krvne sudove sa posledičnom ishemijom i nekrozom dela srčanog mišića. Akutni koronarni sindrom ima tri kliničke manifestacije, definisane u skladu sa nalazom elektrokardiograma (EKG): akutni miokardijalni infarkt (AIM) sa ST elevacijom (ST Segment Elevation Myocardial Infarction - STEMI), infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction - NSTEMI) i nestabilna angina pectoris [1,2]. Osnovni patogenetski mehanizam predstavlja ruptura ili erozija ateroma čije oslobađanje blokira već sužene koronarne arterije. Ruptura ateromatoznog plaka je u 60% slučajeva uzrok AKS, dok se erozija plaka sreće kod 30% slučajeva [3].

Ateroskleroza, bolest modernog društva, je vodeća vaskularna bolest u svetu i kod nas i glavni je uzrok AKS. Usko je vezana za produženje životnog veka i zdrav način života. Redovno praćenje kritične populacije i utvrđivanje funkcionalne rezerve miokarda je značajan segment rada primarne zdravstvene zaštite i preventive medicine. Prema podacima za 2016. godinu kardiovaskularne bolesti (KVB) su na globalnom nivou bile uzrok 31% svih smrtnih slučajeva u svetu, sa većom zastupljenošću (82%) u manje razvijenim zemljama [4].

Očekivani životni vek i opšta starost stanovništva se povećavaju, a uporedo sa tim, došlo je i do povećanja broja starijih ljudi sa AKS [5]. Između 2002. i 2010. godine, 73% smrtnih ishoda od AKS dogodilo se kod ljudi starijih od 65 godina [6], a oko 50% kod ljudi starijih od 85 godina [7].

Osnovna terapijska mera kod bolesnika sa STEMI akutnim infarktom miokarda je reperfuziona terapija, primarna perkutana intervencija, kako bi se što pre otvorila infarktom zahvaćena arterija i uspostavio protok. Terapijska strategija kod NSTEMI je još uvek diskutabilna, ali savremene tendencije kliničke prakse idu u smeru što ranije primene perkutane koronarne intervencije (PKI). Glavni neželjeni kardiovaskularni događaji, koji su uključeni u klinička istraživanja su: slabost srca, nefatalni reinfarkt, ponavljajući angiozni bol, ponovna hospitalizacija zbog kardiovaskularnih bolesti, ponovljena perkutana koronarna intervencija i mortalitet [8]. Neželjeni kardiovaskularni događaji takođe mogu da uključe: neplaniranu koronarnu revaskularizaciju, moždani udar, maligne aritmije i sve kardiovaskularne uzroke smrti. Pravovremeno predviđanje ovih neželjenih ishoda je visoko korisno za poboljšanje efekata tretmana bolesnika sa AIM.

U kliničkoj praksi, radi određivanja optimalnog vremena za primenu invazivne terapije AIM neophodna je procena stepena ishemijskog rizika i određivanje prediktora neželjenih ishoda. Predviđanje ishoda oboljenja se vrši procenom i praćenjem različitih kliničkih, angiografskih, ehokardiografskih ili biohemijjskih indikatora. Stratifikacija bolesnika prema stepenu rizika od neželjenih događaja se vrši odmah po prijemu bolesnika sa AIM, ali i kasnije u daljem praćenju toka bolesti. Uvođenje terapijske strategije PKI značajno je poboljšalo preživljavanje bolesnika nakon AIM kod oba tipa bolesti (STEMI i NSTEMI), međutim pojedine kategorije pacijenata sa AIM pokazuju visoke rizike za neželjene ishode, te se održava i visok morbiditet i mortalitet.

U interventnoj kardiologiji značajno mesto pripada SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) skoru kao kliničkom alatu za procenu opstrukcije koronarnih arterija, koji će istovremeno ukazati na izbor optimalnog tretmana za revaskularizaciju u lečenju bolesti koronarnih arterija PCI ili bajpasa - bypass grafting koronarnih arterija-CABG [9]. SYNTAX skor je takođe koristan za

kvantifikovanje rizika od neželjenih događaja nakon PCI i snažan je nezavisni prediktor ishemijskih ishoda tokom jedne godine, uključujući i smrtnost.

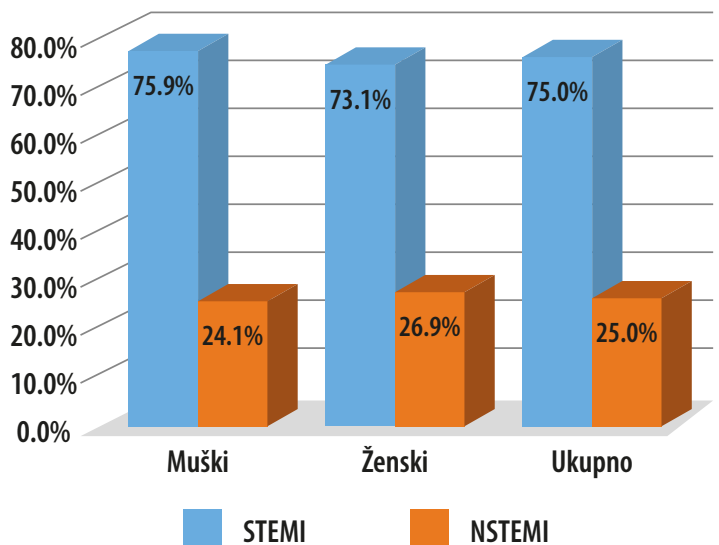
Cilj rada je utvrđivanje značaja Syntax skora kao prediktora neželjenih ishoda kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda.

METOD RADA

Studija je sprovedena u KBC Zvezdara u Beogradu, u Odeljenju za kardiovaskularne bolesti, u Odseku interventne kardiologije, kao retrospektivna analiza medicinske dokumentacije za vremenski period januar - mart 2020. godine, uz odobrenje Etičkog odbora KBC Zvezdara. Ispitano je 80 bolesnika oba pola, životne dobi od 30 do 80 godina, hospitalizovanih zbog infarkta miokarda. Ovo istraživanje je retrospektivna studija, pri čemu su definisani parametri praćenja tokom hospitalizacije i godinu dana nakon revaskularizacije miokarda: socioepidemiološki podaci, SYNTAX skor, neželjeni događaji (ponovni infarkt, revaskularizacija, moždani udar i mortalitet). SYNTAX skor je definisan prema utvrđenim vrednostima: do 16 nizak, umeren od 16 do 20 i visok preko 20. Rezultati su prikazani procentualno i grafički, a za analizu rezultata je korišćena deskriptivna metoda. Instrumenti istraživanja su elektronska baza podataka, medicinski protokoli i medicinska dokumentacija bolesnika.

REZULTATI

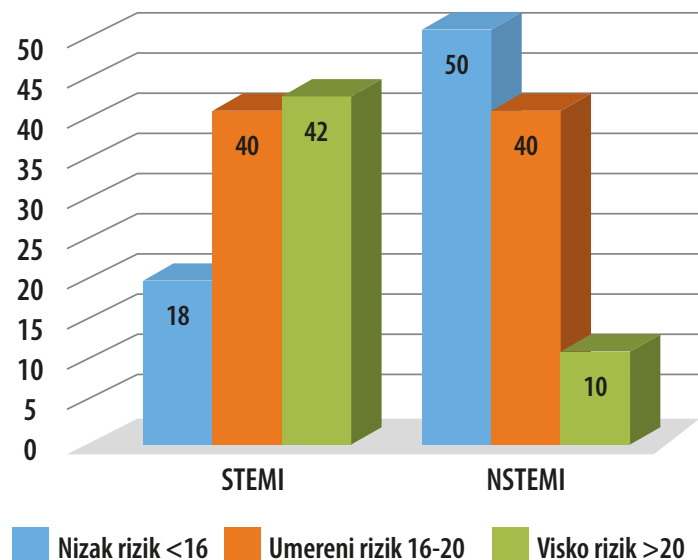
Istraživanjem je obuhvaćeno 80 pacijenata koji su lečeni perkutanom koronarnom intervencijom u Kliničko bolničkom centru Zvezdara, na Odeljenju interventne kardiologije sa dijagnozom infarkta miokarda. U istraživanju je bilo ispitanika oba pola, 32,5% ženskog (26 bolesnika) i 67,5% ispitanika muškog pola (54 bolesnika). Među obolelima, njih 60 (75%) imalo je STEMI entitet infarkta miokarda (ST elevacija), dok je kod 25% tj. 20 bolesnika dijagnostikovano NSTEMI entitet (bez ST elevacije) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema polu u odnosu na vrstu AMI

Prosečna starost obolelih bila je 61,7 godina. Bolesnici sa NSTEMI infarktom miokarda bili su mlađi, sa prosekom starosti 59,3 godine, u poređenju sa obolelima od STEMI infarkta miokarda čiji je prosek starosti bio 62,5 godina.

Grafikon 2. ukazuje na vrednosti SYNTAX skora naših ispitanika. Kod pacijenata sa STEMI entitetom akutnog infarkta miokarda zapaža se da je 11 bolesnika, tj. 18,3% imalo nisku vrednost skora, 24 bolesnika (40%) umerene vrednosti i 25 bolesnika (41,6%) visoke vrednosti SYNTAX skora. Pacijenti sa NSTEMI infarktom miokarda imali su značajno manji rizik od neželjenih događaja tokom hospitalizacije. Visok rizik imala su dva pacijenta, tj. 10%, osam bolesnika (40%) imalo je umereni rizik, dok je 50%, tj. 10 bolesnika pokazalo nizak stepen rizika od neželjenih događaja (Grafikon 2).

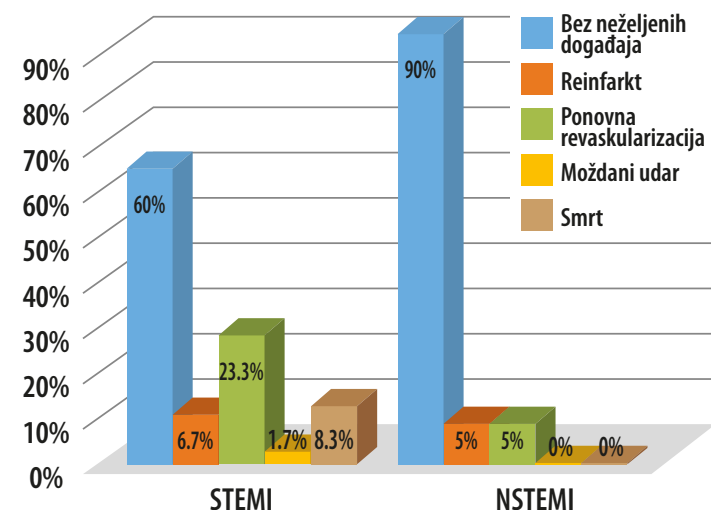


Grafikon 2. Vrednosti SYNTAX skora (STEMI vs NSTEMI)

Na Grafikonu 3. prikazani su neželjeni događaji kod ispitanika u periodu od jedne godine nakon hospitalizacije. Tokom hospitalizacije nije bilo neželjenih događaja, niti smrtnog ishoda.

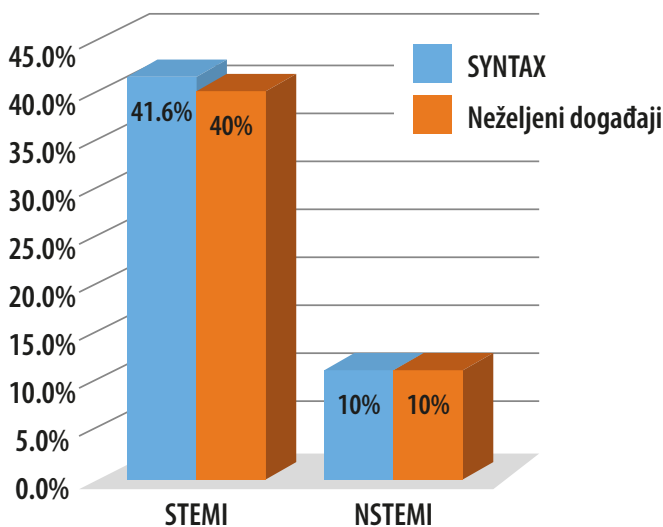
Neželjeni događaji godinu dana nakon hospitalizacije bili su prisutni kod 24 bolesnika (40%) sa STEMI infarktom miokarda, i to: reinfarkt kod 4 bolesnika (6,7%), ponovna revaskularizacija kod 14 bolesnika (23,3%), moždani udar kod jednog bolesnika (1,7%) i letalni ishod kod 5 bolesnika (8,3%) (Grafikon 3).

Kod bolesnika sa NSTEMI infarktom miokarda samo je dva bolesnika (10%) imalo neželjene događaje: jedan je doživio ponovni infarkt i kod jednog je izvršena ponovna revaskularizacija, dok je 90% bolesnika bilo bez neželjenih događaja (Grafikon 3).



Grafikon 3. Neželjeni događaji u periodu nakon hospitalizacije (STEMI vs NSTEMI)

Prateći procenat neželjenih događaja kod 24 bolesnika (40%) sa STEMI infarktom miokarda i visok SYNTAX skor kod 25 ispitanika (41,6%), možemo zaključiti da je ovaj skor od izuzetnog značaja za kliničku praksu, sa posebnim osvrtom na edukaciju pacijenata o faktorima rizika, usvajanju novih životnih stilova i potrebama redovnih kardioloških kontrola (Grafikon 4).



Grafikon 4. Usporedni prikaz SYNTAX skora i neželjenih događaja posle hospitalizacije

DISKUSIJA

Veliki problem nakon AIM oba tipa je pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja koji značajno pogoršavaju prognozu ove bolesti. Uprkos intenzivnim i savremenim strategijama reperfuzione terapije i primene sekundarne prevencije, bolesnici nakon AIM i dalje ostaju u riziku [10]. Razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon AIM uslovljava potrebu za pronalaženjem prediktora ovih ishoda u cilju njihove prevencije. U poslednjim decenijama klinička istraživanja se u mnogome usmeravaju ka ispitivanju i otkrivanju što preciznijih prediktora jednogodišnjeg mortaliteta i pojave neželjenih kardiovaskularnih ishoda nakon AIM [11]. Prediktorna moć skorova zavisi najviše od prisutnih komorbiditeta i karakteristika obolelih od AIM. U cilju sprovođenja optimalne terapijske strategije i povećanja stope preživljavanja bolesnika nakon AIM, obično se koristi kombinacija pojedinih skorova, da bi se obezbedilo praćenje što više značajnih kliničkih, angiografskih i ehokardiografskih prediktora neželjenih ishoda AIM.

SYNTAX je skor velike senzitivnosti koji sa velikom snagom izdvaja nisko, srednje i visoko rizične bolesnike za intrahospitalni, 6-mesečni i godišnji mortalitet, kao i sagledavanje drugih neželjenih događaja.

U našem istraživanju, od 80 ispitanika 75% je imalo STEMI, dok je svaki četvrti ispitanik (25%) imao NSTEMI. SYNTAX skor je kod najvećeg udela ispitanika sa STEMI (41,6%) visokih vrednosti i ukazuje na povećan rizik od nastajanja neželjenih efekata. U slučaju ispitanika sa NSTEMI samo 10% je imalo visoku vrednost SYNTAX skora. Korelacija umerenog i visokog SYNTAX skora sa visokom incidencom neželjenih kardiovaskularnih događaja i reinfarkta stenta pokazana je u studiji na 807 pacijenata sa STEMI [12]. Kliničko istraživanje kombinacije SYNTAX skora sa PAMI ili Zwolle skorom pokazalo je značajno poboljšanje predikcije mortaliteta i glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata nakon PKI [13]. Prediktivnu vrednost SYNTAX skora za mortalitet i glavne neželjene kardiovaskularne događaje nakon PKI pokazale su i novije studije [14].

U našem istraživanju, neželjeni događaji godinu dana nakon hospitalizacije bili su prisutni kod 40% bolesnika sa STEMI infarktom miokarda i to: reinfarkt kod 6,7%, ponovna revaskularizacija kod 23,3%, moždani udar kod 1,7% i letalni ishod kod 8,3%. Slični rezultati su dobijeni i u studiji analize 3.545 pacijenata sa STEMI iz Bremen STEMI-registra u periodu 2006-2010 godine, kod kojih je ustanovljen jednogodišnji mortalitet od 12% [15]. EPICOR studija je pokazala da su glavni neželjeni kardiovaskularni događaji značajnije češći kod bolesnika sa NSTEMI nego sa STEMI [16]. HORIZONS-AMI studija, koja je ispitala oko 3.000 bolesnika sa AIM, pokazala je da je incidenca reinfarkta bila 1,8% u 30 dana, 4,0% u 12 meseci, i 6,9% u tri godine nakon AIM [17]. Mnoge studije su pokazale da je povećan rizik od ishemijskog moždanog udara (IMU) nakon AIM, koji ima najveću incidencu u prvim danima nakon AIM [18]. Ishemijski moždani udar se javlja kod 0,9% bolesnika sa AIM u roku od jednog meseca i kod 3,7% u roku od godinu dana nakon AIM sa dvostruko većom smrtnošću u toku prve godine nakon AIM, u poređenju s onima koji nisu imali IMU [18]. Kod bolesnika sa NSTEMI infarktom miokarda, u našem istraživanju, samo je 10% bolesnika imalo neželjene događaje: jedan je doživio ponovni infarkt i kod jednog je izvršena ponovna revaskularizacija, a 90% bolesnika je bilo bez neželjenih događaja. U studiji Poudel i sar, publikovanoj 2019. godine navodi se da je

incidenca glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja prisutna u dijapazonu od 4,2% do 51%, nezavisno od terapijskog protokola [19]. ACUITY studija ustanovila je da kod pacijenata koji imaju NSTEMI i koji nisu u potpunosti revaskularizovani, postoji veća stopa AIM i revaskularizacije izazvane ishemijom nakon jedne godine [20]. Na rezultate u konkretnom uzorku uticali su terapijski protokoli i pridružene bolesti.

ZAKLJUČAK

SYNTAX skor je instrument značajan za kliničku praksu i praćenje pacijenata tokom perioda hospitalizacije, ali i dobar pokazatelj za planiranje i sprovođenje individualne terapije i lečenja bolesnika sa umerenim i visokim rizikom od neželjenih događaja. Visoke vrednosti SYNTAX skora mogu uticati na organizaciju rada multidisciplinarnog tima koji brine o ovoj grupi obolelih, kako bi se ispunili zahtevi za njihovim kontinuiranim praćenjem, edukacijom i savremenom terapijom. Procena neželjenih događaja SYNTAX skorom kod ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom može dati novi pristup opservaciji, lečenju pacijenata i organizaciji zdravstvene službe, koji se zasniva na timskom radu stručnjaka interventne kardiologije, kardiologa, anesteziologa, medicinskih sestara, tehničara i drugih saradnika.

LITERATURA

- Joshi R, Alim M, Kengne AP, et al. Task shifting for non-communicable disease management in low and middle income countries - a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9:e103754.
- Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care*. 2006;12:S430-4.
- Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut". Incidence and mortality of Acute Coronary Syndrome in Serbia. dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2017Akutni%20koronarni%20sindrom.pdf>
- Kucharska Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology. *The ARIC Study. Circ Res*. 2013;112:118-47.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36: 959-69.
- Ahaun Sentera. A new precise definition of acute myocardial infarction. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76:3159-66.
- Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, et al. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 4;17(1):1.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;37(3):265-315.
- Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):1994-2006.
- Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015 July; 105(1):53-64.
- E.D. Peterson, D. Dai, E.R. DeLong, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry *J Am Coll Cardiol*. 1923-1932.
- Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:66-75.
- Kul S, Uyarel H, Turfan M, Ertas G, Vatankulu MA, Kucukdagli OT, et al. A new prognostic evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: combined Zwolle and Syntax score. *Kardiol Pol*. 2014;72:146-54.
- Chen J, et al. Validation of the Ability of SYNTAX and Clinical SYNTAX Scores to Predict Adverse Cardiovascular Events After Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2016;67(9):820.
- Schmucker J, Wienbergen H, Seide S, Guenther K, Fach A, Fiehn, et al. Identification of predictors of 1-year mortality after ST-elevation myocardial infarction-results from the Bremen STEMI-registry. *European Heart Journal, Volume 34, Issue supp1 _1, 1 August 2013:P1317*.
- Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: Results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019 Jan; 42(1):111-9.
- Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzendichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary

intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2014 Aug; 7(4):543-51.

18. Yan F, Liu H, Jiang W. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26): e16226.

Poudel I, Tejpal C, Rashid H, et al. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST elevation myocardial infarction? A Literature Review. Curens. 2019; 11(7):e5280.

19. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUITY timing trial. *JAMA.* 2007;297:591-602.