



Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда

Рябов В. В., Вышлов Е. В.

В обзоре представлена основная информация о влиянии терапевтической гипотермии на ишемизированный миокард, проведен анализ результатов экспериментальных и клинических работ по испытанию терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда. Обсуждены результаты сравнения общей гипотермии тела и локальной гипотермии миокарда. Намечены пути дальнейших исследований этой технологии при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, терапевтическая гипотермия.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Рябов В. В.* — д.м.н., зам. директора по научно-лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

rvvt@cardio-tomsk.ru

в/к — внутрикороновый, в/с — внутрисосудистый, ИМ — инфаркт миокарда, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТГ — терапевтическая гипотермия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 27.03.2023

Рецензия получена 23.05.2023

Принята к публикации 14.06.2023



Для цитирования: Рябов В. В., Вышлов Е. В. Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5412. doi:10.15829/1560-4071-2023-5412. EDN RVSHHY

Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction

Ryabov V. V., Vyshlov E. V.

The review provides basic information on the effect of therapeutic hypothermia on myocardial ischemia, as well as analyzes experimental and clinical studies on therapeutic hypothermia in myocardial infarction. The results of comparison of general body hypothermia and local myocardial hypothermia are discussed. The ways of further studies of this technology in myocardial infarction are outlined.

Keywords: myocardial infarction, therapeutic hypothermia.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Ryabov V. V.* ORCID: 0000-0002-4358-7329, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0002-3699-4807.

*Corresponding author:

rvvt@cardio-tomsk.ru

Received: 27.03.2023 **Revision Received:** 23.05.2023 **Accepted:** 14.06.2023

For citation: Ryabov V. V., Vyshlov E. V. Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5412. doi:10.15829/1560-4071-2023-5412. EDN RVSHHY

Ключевые моменты

- Экспериментальные работы показали кардиопротективный эффект терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда и предложили патофизиологические механизмы объяснения этого эффекта.
- Поверхностное охлаждение тела у больных с острым инфарктом миокарда не приводит к уменьшению размера образующегося некроза миокарда.
- Локальная терапевтическая гипотермия в виде инфузии охлажденного физиологического раствора в инфаркт-связанную коронарную артерию, начатая до коронарной реперфузии, обеспечивает уменьшение зоны некроза миокарда без развития жизнеугрожающих осложнений.

Key messages

- Experimental work has shown the cardioprotective effect of therapeutic hypothermia in myocardial infarction and proposed pathophysiological mechanisms to explain this effect.
- Surface cooling in patients with acute myocardial infarction does not reduce the area of myocardial necrosis.
- Local therapeutic hypothermia in the form of cold saline infusion into the infarct-related coronary artery, started before coronary reperfusion, reduces the area of myocardial necrosis without life-threatening complications.

Целью обзора является предоставление информации об основных способах терапевтической гипотермии (ТГ), используемых в настоящее время в клинической практике, основных механизмах кардиопротекции под влиянием гипотермии при инфаркте миокарда (ИМ), обнаруженных в эксперименте, и более подробно проведен анализ клинических исследований ТГ у больных с острым ИМ. Информация об этих клинических исследованиях получена из базы данных PubMed с ключевыми словами myocardial infarction and therapeutic hypothermia без ограничения по датам. Критерием исключения служили состояние после остановки кровообращения и уже развившийся кардиогенный шок. Обнаружена информация об 11 исследованиях, удовлетворяющих этим требованиям. При поиске русскоязычной информации по этой теме в базе данных eLibrary.ru с ключевыми словами "инфаркт миокарда и терапевтическая гипотермия" публикаций не обнаружено.

В 2002г впервые были опубликованы данные двух исследований по клинической пользе ТГ на основе доказательной медицины: было показано улучшение неврологической симптоматики после остановки сердца [1, 2]. Результаты этих исследований послужили основанием для соответствующих регуляторных документов в реаниматологии [3]. В первых исследованиях использовалось охлаждение поверхности тела с помощью теплообменных одеял, в которых циркулировал холодный воздух [1], и обкладывание тела пациента пакетами со льдом [2]. В настоящее время для ТГ всего тела используются теплообменные одеяла с циркулирующей водой, а также разработаны устройства для внутрисосудистого (в/с) охлаждения тела, которые представляют собой баллоны на катетере, которые вводятся через бедренную в нижнюю полую вену. В этом катетере/баллоне циркулирует холодный раствор, который через мембрану охлаждает протекающую по вене кровь и таким образом снижает температуру всего тела. Поверхностная ТГ до настоящего времени остается "золотым стандартом" этой технологии. Более того, она совершенствуется, появляются новые опции, в частности шлемы для охлаждения головы. В/с ТГ более технологичная, но из-за инвазивности сопровождается риском соответствующих осложнений, в частности, тромбоза бедренной вены. В обеих технологиях изменением температуры охлаждающего раствора можно регулировать температуру тела. Эти способы ТГ в настоящее время уже традиционно используются для купирования гипертермии при ее центральной этиологии, в частности, при травмах головного мозга и острого нарушения внутримозгового кровообращения, а также рекомендованы после остановки сердца.

Проведен целый ряд экспериментальных работ по изучению ТГ при ИМ. В них было показано, что ТГ,

начатая до коронарной реперфузии, уменьшает размер формирующегося некроза миокарда и ограничивает площадь no-reflow [4-9]. ТГ проявляет кардиопротективный эффект в виде более сохранной функции левого желудочка, при этом в зоне риска снижается уровень цитокинов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , а также повышается экспрессия гена синтетазы оксида азота, и изменяется экспрессия генов, регулирующих матриксные металлопротеиназы, связанные с ремоделированием миокарда [10]. ТГ снижает метаболизм и потребление глюкозы в миокарде, сохраняет уровень аденозинтрифосфата, а также целостность клеточных мембран [11]. ТГ частично предотвращает кальциевую перегрузку миоцитов, снижает их гибель, сохраняет целостность и количество митохондрий [12]. Если начинать ТГ до начала ишемии миокарда, можно вообще предотвратить развитие ИМ, если ее начинать во время ишемии, до коронарной реперфузии, размер ИМ можно уменьшить до 80%, но если ее начинать после коронарной реперфузии, то размер ИМ не уменьшается [13, 14].

В таблице 1 представлены основные результаты 11 обнаруженных клинических исследований по влиянию ТГ на размер ИМ в хронологическом порядке. Для снижения всей температуры тела использовались различные методы: естественная умеренная гипотермия в 35° С [15], наружное охлаждение тела в сочетании с в/с охлаждением [16], охлаждение путем перитонеального лаважа охлажденным физраствором [17], и в/с охлаждение [18-20], а также сочетание в/в инфузии охлажденного физ. р-ра с в/с охлаждением [21]. В этих исследованиях целевая температура была 33-35° С, но была достигнута не у всех больных. Ни в одном из этих исследований не было значимого уменьшения размеров формирующегося некроза миокарда. Такое отличие от результатов экспериментальных работ обусловлено, вероятно, тем, что у пациентов достигалась более умеренная гипотермия, чем в экспериментах, а также более длительным периодом времени достижения даже этой умеренной гипотермии [22]. Это подтверждается тем, что только Götberg M, et al. в 2010г показали уменьшение размера ИМ при более быстром достижении целевой температуры <35° С с помощью быстрой в/в инфузии холодного физ. р-ра 4° С в объеме 1-2 л в сочетании с в/с аппаратным охлаждением [23]. Но даже такое охлаждение потребовало задержки коронарной реперфузии. Учитывая, что коронарная реперфузия при ИМ является неотложным мероприятием, ТГ должна быть достигнута очень быстро, чтобы проявилась ее потенциальная польза. Кроме этого, общее охлаждение организма ведет к дрожанию, которое является дополнительной причиной катехолемии и требует соответствующей медикаментозной профилактики или купирования. Более того,

Таблица 1

Клинические исследования ТГ при ИМ и коронарной реперфузии

Автор (исследование)	Год	Количество больных	Метод гипотермии	Эффект на размер ИМ	Комментарии
Dixon SR, et al. [18]	2002	42	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С
Göteborg M. [23]	2010	20	В/в холодный физ. р-р + в/с	Да	Целевая температура — <35° С
Erlinge D, et al. (CHILL-MI trial) [19]	2014	120	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С. Только 76% достигли целевой температуры
Nichol G, et al. (VELOCITY) [17]	2015	54	Перитонеальный	Нет	В группе гипотермии конечных точек больше, в т.ч. тромбозов стентов
Otterspoor LC, et al. (SINTAMI) [26]	2017	10	В/к вводился физ. р-р комнатной температуры в период ишемии в течение 10 мин, после реперфузии — раствор 4° С в течение 10 мин	Нет данных	Осложнения: при передних ИМ — безопасно, при нижних ИМ — кратковременное нарушение проводимости
Noc M, et al. (COOL-AMI EU pilot trial) [20]	2017	50	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С
Lim K, et al. [15]	2018	291	Естественная умеренная гипотермия ≤35° С	Нет	
Wang YS, et al. [27]	2018	60	В/к раствор 4° С в течение 5 мин. После реперфузии — в течение 15 мин	Да	Нежелательных явлений не зарегистрировано
Testori C, et al. [16]	2019	101	Охлаждение поверхности тела одеялами и в/с до 35° С	Нет	Целевой температуры достигли 81% больных
Dallan LAP, et al. (COOL-MI InCor Trial) [21]	2021	50	В/в физ. р-р 4° С 1 л + в/с	Нет	Выше частота аритмии и инфекционных осложнений
El Fafri ME, et al. (EURO-ICE) [29]	2021	50	В/к, только передние острые ИМ с подъемом ST ≥5 мм	Нет данных	Набор продолжается

Сокращения: в/с — внутрисосудистый, в/к — внутрикоронарный, ИМ — инфаркт миокарда.

если общее охлаждение организма после остановки сердца патофизиологически оправданно, т.к. постстремационная болезнь проявляется нарушениями во многих/всех органах и тканях, то при ИМ такого охлаждения, вероятно, не требуется, учитывая, что процесс протекает локально, в миокарде. Поэтому необходимы другие методы ТГ, более эффективные и безопасные в условиях ИМ.

С этой целью предложена локальная ТГ в виде внутрикоронарной (в/к) инфузии в инфаркт-связанную коронарную артерию холодного физ. р-ра. Еще в 2005г в эксперименте на свиньях была выполнена перевязка левой передней нисходящей артерии (ПНА) с последующей в/к инфузией раствора Рингера (при комнатной температуре и при 15° С со скоростью 20–35 мл/мин в течение 3 мин) через центральный просвет специально разработанного баллонного катетера во время реперфузии. Постоянно регистрировались внутримыокардиальные температуры с помощью термопар в ишемизированной зоне (территория ПНА) и неишемизированной зоне (территория огибающей артерии), а также системная температура и гемодинамика. Показано, что во время в/к инфузии при обеих исследованных температурах нарушения гемодинамики или аритмии не наблюдалось. Была выявлена хорошая корреляция

между в/к температурой дистального отдела ПНА и одновременно измеренной интрамиокардиальной температурой в этой области, поэтому регистрация температуры в дистальных отделах инфаркт-связанной коронарной артерии может быть использована клинически для косвенного определения интрамиокардиальной температуры в соответствующей области. Изменений температуры в неишемизированной зоне миокарда или системной температуры не обнаружено. У животных было достигнуто снижение температуры миокарда в среднем на 6–8° С, потенциально целевой температурный диапазон для ТГ. Был сделан вывод о возможности быстро и безопасно достичь регионарной гипотермии миокарда путем в/к инфузии охлажденного раствора [24].

Затем в 2007г во втором экспериментальном исследовании также на свиньях с моделированием ИМ было показано, что в/к введение физ. р-ра температурой 4° С со скоростью 8 мл/мин с началом инфузии за 30 мин до коронарной реперфузии привело к уменьшению размера некроза миокарда и по данным уровня кардиомаркеров, и по данным патоморфологического исследования, а также к снижению частоты желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма и уровня простагландина F2-альфа как маркера оксидативного стресса [25].

Как продолжение этих экспериментальных данных в 2017г Otterspoor LC, et al. опубликовали результаты клинического исследования SINTAMI по безопасности в/к ТГ на 10 пациентах с ИМ [26]. Физ. р-р комнатной температуры вводился в инфаркт-связанную коронарную артерию в период ишемии в течение 10 мин через надутый баллон (фаза окклюзии). Температурный электрод с датчиком на конце в дистальной части коронарной артерии позволял титровать скорость инфузии для достижения желаемой коронарной температуры (на 6°C ниже температуры тела). Целевая коронарная температура была достигнута в среднем в течение 27 сек. Затем, после сдувания баллона и коронарной реперфузии, продолжалась инфузия раствора, но уже с температурой 4°C в течение 10 мин. Такое снижение температуры инфузируемого физ. р-ра было сделано для компенсации перемешивания его с восстановленным потоком крови и сохранения гипотермии в инфузируемой области. Обнаружено, что такая ТГ при передних ИМ оказалась безопасной, а при нижних ИМ у двух пациентов наблюдалось кратковременное нарушение проводимости.

В 2018г Wang YS, et al. опубликовали работу по исследованию 60 больных с ИМ, которые были рандомизированы на в/к ТГ ($n=30$) и контрольную группу ($n=30$). В основной группе в фазу окклюзии физ. р-р температурой 4°C вводили в/к со скоростью от 2,5 до 5 мл/мин в течение 5 мин при достижении температуры в дистальном отделе на 6°C ниже температуры тела. Среднее время до достижения целевой температуры составило 31 ± 8 сек. После дефляции баллона и коронарной реперфузии в/к инфузию физ. р-ра с такой же температурой продолжали в течение 15 мин. Во время проведения в/к ТГ ни аритмий, ни гемодинамической нестабильности не зафиксировано. Обнаружено значительное снижение уровня тропонина Т в группе ТГ через 6 ч и 12 ч после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида через 24 ч по сравнению с группой контроля. По данным магнитно-резонансной томографии сердца, выполненной на 7 сут. заболевания, размер некроза миокарда в основной группе оказался меньше, чем в контрольной, особенно у пациентов с передним ИМ: $23,89 \pm 7,71 \text{ г/м}^2$ vs $29,08 \pm 10,69 \text{ г/м}^2$ ($P=0,035$). Также обнаружена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка в группе ТГ: $53,81 \pm 5,07\%$ vs $50,55 \pm 7,92\%$ ($p=0,079$). Частота клинических конечных точек не имела статистической разницы между двумя группами при 30-дневном наблюдении. Авторы сделали вывод, что в/к ТГ может быть полезна у этих больных ИМ как дополнение к ЧКВ [27].

В настоящее время продолжается исследование EURO-ICE (European Intracoronary Cooling Evaluation in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction), в которое планируется включить 200

больных с передним ИМ, рандомизируя их на в/к ТГ и контрольную группу [28]. В основной группе в фазу окклюзии через раздутый баллон в 4 атм катетер проводят за место окклюзии и выполняют инфузию физ. р-ра комнатной температуры ($\approx 22^{\circ}\text{C}$) в течение 7-10 мин. Под контролем датчика в дистальной части артерии целевая в/к температура — на $6-8^{\circ}\text{C}$ ниже температуры тела. Перед самым моментом сдувания баллона и восстановления перфузии переходят на физ. р-р с температурой 4°C и продолжают эту инфузию в фазу реперфузии еще 10 мин. В 2021г опубликованы результаты анализа первых 50 больных в основной группе [29]. Показано, что целевая в/к температура была достигнута в течение 104 сек. Продолжительность фазы окклюзии составила 8 мин. Средняя в/к температура во время этой фазы составила $-6,47^{\circ}\text{C}$ по сравнению с исходным уровнем, а системная температура снизилась на $-0,2^{\circ}\text{C}$. Общий объем введенного физ. р-ра при комнатной температуре составлял 162,5 мл со скоростью 20 мл/мин. Во время фазы окклюзии не наблюдалось никаких изменений в частоте сердечных сокращений. По сравнению с исходным уровнем среднее артериальное давление увеличилось во время фазы окклюзии с 83 мм рт.ст. (71-95 мм рт.ст.) до 92 мм рт.ст. (76-110 мм рт.ст.) ($P<0,001$). Госпитальной летальности не было. Различий по клиническим событиям между группами не обнаружено. Авторы делают вывод, что используемая технология ТГ безопасна и исследование может быть продолжено.

Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания по поисковым научным исследованиям "Новые технологии диагностики и медикаментозного, регенеративного и инвазивного лечения болезней системы кровообращения"

Заключение

Таким образом, в/к ТГ является технологией, способной повысить эффективность ЧКВ при ИМ. Для верификации пользы этой технологии необходимо продолжение исследований, которые ответят на следующие вопросы по этой проблеме:

1. Открытым остается вопрос об оптимальной продолжительности в/к ТГ до и после начала реперфузии. В выполненных экспериментальных и клинических работах это время было произвольным. Время ТГ до коронарной реперфузии ограничено необходимостью быстрее реперфузии, а время после реперфузии — нахождением больного на операционном столе.

2. Температура инфузируемого раствора с достижением в/к температуры на $6-8^{\circ}\text{C}$ ниже исходного или температуры тела основана на экспериментальных данных. Но в разных исследованиях это достигается физ. р-ром разной температуры: и комнатной температуры ($\approx 22^{\circ}\text{C}$), и температурой в 4°C .

Последний вариант представляется предпочтительным, т.к. он позволяет быстрее достигнуть целевой температуры. При этом остается открытым вопрос об эффективности/безопасности достижения в миокарде более низкой температуры.

3. Абсолютно не изученным является вопрос об эффективности/безопасности введения вместе

с физ. р-ром каких-либо лекарственных препаратов: коронаролитиков, антигипоксантов, антиоксидантов, антитромботиков, глюкозы и т.д.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56. doi:10.1056/NEJMoa012689.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63. doi:10.1056/NEJMoa003289.
3. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2003;108:118-21. doi:10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90.
4. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1584-91. doi:10.1152/ajpheart.00980.2001.
5. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, et al. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):H1189-99. doi:10.1152/ajpheart.1996.270.4.H1189.
6. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol.* 1997;92(5):351-7. doi:10.1007/BF00788947.
7. Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Physiol.* 1999;276(6):H2029-34. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.6.H2029.
8. Herring MJ, Dai W, Hale SL, et al. Rapid Induction of Hypothermia by the ThermoSuit System Profoundly Reduces Infarct Size and Anatomic Zone of No Reflow Following Ischemia-Reperfusion in Rabbit and Rat Hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(2):193-202. doi:10.1177/1074248414535664.
9. Dai W, Hale S, Kloner RA. Delayed therapeutic hypothermia protects against the myocardial no-reflow phenomenon independently of myocardial infarct size in a rat ischemia/reperfusion model. *Int J Cardiol.* 2017;236:400-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.079.
10. Shi J, Dai W, Kloner RA. Therapeutic Hypothermia Reduces the Inflammatory Response Following Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Hearts. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(3):162-70. doi:10.1089/ther.2016.0042.
11. Simkhovich BZ, Hale SL, Kloner RA. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(2):83-90. doi:10.1177/107424840400900203.
12. Huang CH, Chiang CY, Pen RH, et al. Hypothermia treatment preserves mitochondrial integrity and viability of cardiomyocytes after ischaemic reperfusion injury. *Injury.* 2015;46(2):233-9. doi:10.1016/j.injury.2014.10.055.
13. Götzberg M, Olivecrona GK, Engblom H, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:7. doi:10.1186/1471-2261-8-7.
14. Maeng M, Mortensen UM, Kristensen J, et al. Hypothermia during reperfusion does not reduce myocardial infarct size in pigs. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(1):61-8. doi:10.1007/s00395-005-0550-7.
15. Lim K, Yang JH, Hahn JY, et al. Impact of Natural Mild Hypothermia in the Early Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26(3):175-85. doi:10.4250/jcvi.2018.26.e21.
16. Testori C, Beitzke D, Mangold A, et al. Out-of-hospital initiation of hypothermia in ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Heart.* 2019;105(7):531-7. doi:10.1136/heartjnl-2018-313705.
17. Nichol G, Strickland W, Shavelle D, et al.; VELOCITY Investigators. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):e001965. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.
18. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928-34. doi:10.1016/s0735-1097(02)02567-6.
19. Erlinge D, Götzberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1857-65. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.027.
20. Noc M, Erlinge D, Neskovic AN, et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531-e539. doi:10.4244/EIJ-D-17-00279.
21. Dallan LAP, Giannetti NS, Rochitte CE, et al. Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction: COOL-MI InCor Trial. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2021;11(3):135-44. doi:10.1089/ther.2020.0018.
22. Otterspoor LC, van Nunen LX, van 't Veer M, et al. Intracoronary Hypothermia Before Reperfusion to Reduce Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction: A Novel Hypothesis and Technique. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(4):199-205. doi:10.1089/ther.2017.0006.
23. Götzberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):400-7. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957902.
24. Kim H, Lee J, Song W, et al. Feasibility and safety of regional myocardial hypothermia during myocardial ischemia and infarction in pigs. *Coron Artery Dis.* 2005;16(2):125-9. doi:10.1097/00019501-200503000-00008.
25. Otake H, Shite J, Paredes OL, et al. Catheter-based transcoronary myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):250-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.080.
26. Otterspoor LC, van 't Veer M, Van Nunen LX, et al. Safety and feasibility of selective intracoronary hypothermia in acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(12):e1475-e1482. doi:10.4244/EIJ-D-17-00240.
27. Wang YS, Zhang J, Li YF, et al. A pilot clinical study of adjunctive therapy with selective intracoronary hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(7):E433-E440. doi:10.1002/ccd.27864.
28. El Farissi M, Keulards DCJ, van 't Veer M, et al. Selective intracoronary hypothermia in patients with ST-elevation myocardial infarction. Rationale and design of the EURO-ICE trial. *EuroIntervention.* 2021;16(17):1444-6. doi:10.4244/EIJ-D-19-00471.
29. El Farissi M, Good R, Engström T, et al. Safety of Selective Intracoronary Hypothermia During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Anterior STEMI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(18):2047-55. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.009.