

Nouveaux traitements invasifs de l'hypertension artérielle résistante

Michel Azizi^{1,2,3}

¹ Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension Artérielle, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

² Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine, 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

³ INSERM, CIC HEGP 1418, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Auteur correspondant : Michel Azizi, michel.azizi@egp.aphp.fr

Reçu le 27 mars 2014

Résumé – L'échec des approches purement pharmacologiques pour traiter l'hypertension artérielle résistante (HTAR) a stimulé l'intérêt pour de nouvelles approches invasives fondées sur le principe de modulation de l'activité sympathique rénale et centrale. Ainsi la dénervation rénale par voie endovasculaire utilise un courant de radiofréquence ou des ultrasons pour réaliser une ablation des fibres sympathiques afférentes et efférentes qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. À ce jour, cette nouvelle technique a été évaluée dans un petit nombre d'essais randomisés ouverts ou au cours d'études de cohorte qui ont inclus un nombre limité de patients et ont montré un effet tensionnel favorable de la dénervation rénale à court et moyen terme avec une faible incidence de complications immédiates. Les études publiées à ce jour ont plusieurs limitations inhérentes à leur caractère ouvert. La stimulation des barorécepteurs carotidiens nécessite l'implantation chirurgicale d'électrodes reliées à un stimulateur d'impulsions électriques. Les résultats préliminaires montrent un effet favorable sur la pression artérielle avec un taux de complications proche de l'implantation d'un pacemaker. Dans ce contexte, l'utilisation de ces procédures doit rester contrôlée car (1) le rapport bénéfice/risque reste mal connu, (2) la réponse tensionnelle est très variable, et (3) le rapport coût-efficacité est insuffisamment évalué. Les indications de ces techniques doivent être celles retenues par la Société Européenne d'HTA. Enfin, le suivi rigoureux des patients nécessite au mieux leur inclusion dans des essais cliniques et des registres internationaux.

Mots clés : Dénervation rénale / hypertension artérielle résistante

Abstract – New invasive therapies for management of resistant hypertension.

The failure of pharmacological approaches to treat resistant hypertension has stimulated interest in invasive device-based treatments. New catheter systems using radiofrequency or ultrasound energy have been developed, allowing a percutaneous endovascular approach to renal denervation for patients with resistant hypertension. To date, this technique has been evaluated only in a few open-label trials including small numbers and the available evidence suggests a favorable blood pressure-lowering effect in the short-term and a low incidence of immediate complications. All studies published to date have several limitations due to their open-label design. Carotid baroreceptor stimulation requires surgical implantation of electrodes connected to a stimulator. Preliminary results show a positive effect on blood pressure with a complication rate similar to the implantation of a pacemaker. In this context, there are arguments against an uncontrolled use of these procedures in routine practice: an unknown benefit/risk ratio, a variable blood pressure response, absence of cost-effectiveness evaluation. The indications of these procedures should follow the 2013 European Society of Hypertension guidelines. A strict follow-up of patients remains necessary at best by including them in clinical trials or international registries.

Key words: Renal denervation / resistant hypertension

Abréviations

DR	Dénervation Rénale sympathique
eDFG	Débit de Filtration Glomérulaire Estimé
HTA	HyperTension Artérielle
HTAR	HyperTension Artérielle Résistante
PA	Pression Artérielle
PAS	PA Systolique
PAS/PAD	PA Systolique/Diastolique
RF	courant de Radiofréquence

Introduction

L'HTA résistante (HTAR) est définie par une PA restant au-dessus des valeurs cibles de 140 et/ou 90 mmHg en mesure clinique malgré la prescription de trois médicaments antihypertenseurs dont un diurétique à dose optimale (Calhoun *et al.*, 2008; Mancia *et al.*, 2013). La prévalence de l'HTAR résistante varie de 5 à 25 % du recrutement dans les centres spécialisés (Calhoun *et al.*, 2008; Sarafidis *et al.*, 2008). La prévalence est de ≈ 10 % parmi les hypertendus traités dans les enquêtes de population (de la Sierra *et al.*, 2011; Persell, 2011). Le pronostic des patients ayant une HTAR est défavorable car elle est associée à une atteinte des organes cibles et à un haut risque d'événements cardiovasculaires (Cuspidi *et al.*, 2001; Daugherty *et al.*, 2012).

Les recommandations préconisent la prise en charge par un centre spécialisé et une escalade thérapeutique adaptée à la réponse tensionnelle et à la tolérance clinico-biologique. Cette approche est souvent prise en défaut. C'est dans ce contexte que sont proposés des traitements par approche invasive, comme la dénervation rénale par voie endovasculaire (Krum *et al.*, 2009; Esler *et al.*, 2010) ou la stimulation des barorécepteurs carotidiens (Bisognano *et al.*, 2011).

Dénervation rénale endovasculaire : le principe

La dénervation rénale sympathique par voie endovasculaire (DR) est fondée sur un pré-requis physiopathologique solide (Schlaich *et al.*, 2009; DiBona *et al.*, 2010) et sur les résultats de la sympathectomie chirurgicale abandonnée dans les années 1960 du fait de ses conséquences délétères (Peet, 1948; Smithwick *et al.*, 1953).

Le premier système de DR évalué chez l'homme a été le *Symplcity Catheter System*[®] qui est un cathéter d'ablation utilisant un courant de radiofréquence (RF) de faible intensité (Krum *et al.*, 2009; Esler *et al.*, 2010). Après cathétérisme sélectif de l'artère rénale, l'ablation consiste à interrompre

l'innervation sympathique afférente et efférente qui chemine dans l'adventice de chaque artère rénale par l'application répétée de plusieurs points de courant RF selon un trajet hélicoïdal. L'intervention est réalisée au minimum sous sédation-analgésie, dure environ 40 min et nécessite un contrôle radiologique en fin de procédure. D'autres cathéters sont en cours d'évaluation (voir pour revues Mahfoud *et al.*, 2013a; Myat *et al.*, 2013).

Il n'existe aucun critère morphologique ou fonctionnel attestant du succès de la DR en cours de procédure. Il existe des contraintes anatomiques artérielles rénales qui doivent être vérifiées avant la procédure (Pathak *et al.*, 2012; Mahfoud *et al.*, 2013a). Ainsi, 30 à 40 % des patients n'ont pas l'anatomie artérielle rénale appropriée (Savard *et al.*, 2012; Verloop *et al.*, 2013). La conférence de consensus français recommande la présence d'une artère rénale unique pour chaque rein pour une DR (Pathak *et al.*, 2012).

Études cliniques de la dénervation rénale par RF dans l'HTA résistante

Chez l'Homme, les résultats de la première étude de Phase I étaient encourageants avec une faible incidence d'événements indésirables (Krum *et al.*, 2009). L'essai multicentrique randomisé ouvert, *Symplcity HTN2* (Esler *et al.*, 2010), a comparé l'efficacité tensionnelle et la tolérance de la DR par rapport à un traitement antihypertenseur maintenu stable chez 106 patients ayant une HTAR (PA systolique (PAS) ≥ 160 mmHg malgré une trithérapie antihypertensive), un débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) > 45 ml/min et une anatomie artérielle rénale favorable. La baisse de PA systolique/diastolique (PAS/PAD) clinique à 6 mois dans le groupe DR a été de $32 \pm 23/12 \pm 11$ mmHg contre $1 \pm 21/0 \pm 10$ mmHg dans le groupe contrôle (Esler *et al.*, 2010). À 6 mois, 39 % des patients ayant eu une DR avaient une PAS < 140 mmHg avec un traitement inchangé ou légèrement allégé. Dix pour cent des patients n'ont retiré aucun bénéfice tensionnel de la DR. Après six mois de suivi, une DR a été proposée aux patients du groupe contrôle : seuls 10 % des patients ont atteint l'objectif tensionnel (< 140 mmHg), mais la PAS clinique baissait de 24 mmHg, et cette baisse persistait après un an de suivi (Esler *et al.*, 2012).

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 561 patients traités par DR entre 2008 et 2012 inclus dans deux essais contrôlés randomisés et des études observationnelles montrent que la baisse de PAS clinique à 6 mois était de 29/11 mmHg par rapport aux patients traités médicalement dans les essais contrôlés (Davis *et al.*, 2013). Il n'y avait pas de différence selon

les différentes sondes étudiées (Davis *et al.*, 2013). Un maintien de la réduction de PA clinique a été rapporté dans une étude observationnelle portant sur un petit sous-groupe de 88 patients suivis à 36 mois après DR (Krum *et al.*, 2013). Des données à plus long terme chez un plus grand nombre de patients restent nécessaires. Enfin, une réduction significative de la masse, de la fonction et des pressions de remplissage ventriculaire gauche associée à la baisse tensionnelle (Brandt *et al.*, 2012a) ainsi qu'une amélioration significative de la rigidité artérielle (Brandt *et al.*, 2012b; Hering *et al.*, 2013) ont été rapportées. Cependant, il s'agit d'études de petite taille, non randomisées et ouvertes qui ont des limites méthodologiques inhérentes à leur plan expérimental (voir ci-dessous).

Limites méthodologiques des études publiées

Les limites des études publiées sont multiples (Doumas *et al.*, 2010; Azizi *et al.*, 2012; Persu *et al.*, 2012). Le caractère ouvert de l'étude *Symplcity HTN2* mais aussi de toutes les études observationnelles publiées à ce jour les exposent de fait à de nombreux biais (Azizi *et al.*, 2012; Persu *et al.*, 2012). Dans l'essai *Symplcity HTN2*, l'évaluation de l'efficacité tensionnelle reposait sur la mesure clinique de la PA, qui est sujette à un effet placebo et à une régression vers la moyenne. Ainsi, le bénéfice tensionnel à 6 mois en mesure ambulatoire (MAPA) n'était que de 11 mmHg et la différence entre les deux groupes n'était que de 8 mmHg (Esler *et al.*, 2010), ce que confirme aussi une étude observationnelle (Mahfoud *et al.*, 2013b). Enfin, la validité externe des études est limitée : lorsqu'on applique tous les critères nécessaires pour envisager une DR, seuls 20 % des patients ayant une HTAR, adressés à un centre de référence, sont éligibles à ce traitement (Savard *et al.*, 2012; Verloop *et al.*, 2013).

Il n'existe à ce jour aucun facteur prédictif de l'issue tensionnelle après DR. Une PA avant DR plus élevée (comme attendu) et l'utilisation d'antihypertenseurs centraux ont été significativement associées à une meilleure réponse tensionnelle clinique en analyse multivariée (*Symplcity HTN-1 Investigators*, 2011).

Tolérance et sécurité de la dénervation rénale

Les deux études *Symplcity HTN1* et *HTN2* ont rapporté une faible incidence de complications périprocédurales (3,5 %). La tolérance rénale immédiate est bonne comme le montre l'absence de variation significative des marqueurs de souffrance rénale

aiguë et du DFG à 12 mois (Dorr *et al.*, 2013) mais un suivi plus prolongé sur un plus grand échantillon de patients est nécessaire. Le contrôle des artères rénales réalisé à 6 mois par échographie-doppler n'a pas révélé d'anomalie vasculaire dans les zones traitées (Esler *et al.*, 2010; *Symplcity HTN-1 Investigators*, 2011). Des cas sporadiques font état de l'apparition d'une sténose artérielle rénale *de novo* survenant quelques mois après une procédure au site de la DR et ayant nécessité dans certains cas une angioplastie artérielle rénale (*Symplcity HTN-1 Investigators*, 2011; Kaltenbach *et al.*, 2012; Vonend *et al.*, 2012; Krum *et al.*, 2013). Un suivi radiologique par angioscanner ou angioIRM systématique à intervalles réguliers ou guidé par l'apparition d'une nouvelle élévation de la PA est nécessaire selon les recommandations actuelles (Pathak *et al.*, 2012; Mahfoud *et al.*, 2013a).

Conclusion sur la dénervation rénale

La DR endovasculaire offre de nombreuses perspectives de recherche après évaluation systématique de la balance bénéfique/risque pour chaque catégorie de patients (Doumas *et al.*, 2010). Il reste encore aujourd'hui une incertitude concernant les bénéfices et les risques de la DR chez les patients ayant une HTAR. Des essais randomisés complémentaires sont en cours pour répondre à ces incertitudes dont les résultats seront connus fin 2014. Dans l'attente des résultats, la DR doit rester la dernière option offerte aux patients ayant une HTAR selon les recommandations françaises et européennes (Pathak *et al.*, 2012; Schmieder *et al.*, 2012; Mahfoud *et al.*, 2013a), après que tous les efforts de normalisation de la PA avec les médicaments antihypertenseurs ont échoué (Persu *et al.*, 2012).

Le 9 janvier 2014, une grande vague de scepticisme s'est abattue après l'annonce faite par la société Medtronic que l'étude *Symplcity HTN 3* réalisée aux États-Unis (570 patients randomisés, dénervation contre intervention fictive ou *sham*) n'avait pas atteint son objectif primaire d'efficacité tensionnelle. En revanche, le critère primaire de sécurité de la procédure avait été atteint. Les résultats scientifiques de l'étude devraient être présentés au printemps 2014. Les résultats de l'étude multicentrique française coordonnée par les équipes de l'HEGP (DenerHTN), la deuxième grande étude sur le sujet, seront disponibles en juin 2014.

Barostimulation carotidienne pour le traitement de l'HTAR

La stimulation aiguë des barorécepteurs carotidiens chez l'Homme hypertendu entraîne une réduction

immédiate de la PA par inhibition sympathique, associée à une réduction de la fréquence cardiaque par activation vagale lors de la mise en route du stimulateur (Wustmann *et al.*, 2009; Heusser *et al.*, 2010).

Après une étude de phase I/II, (Scheffers *et al.*, 2010), l'essai multicentrique international contrôlé randomisé, contrôlé en double insu de phase III, a été conduit chez 265 patients avec HTAR résistante, qui ont tous été implantés avec le dispositif *Rheos*TM (électrodes bilatérales) (Bisognano *et al.*, 2011). Un mois après l'implantation, les patients ont eu selon la randomisation une barostimulation immédiate (Groupe A) pendant les 6 premiers mois, ou une barostimulation retardée à partir du 6^{ème} mois (Groupe B, « sham » initial). Le pourcentage de patients répondeurs (baisse de PAS > 10 mmHg) à 6 mois était de 54 % dans le groupe A *vs.* 46 % dans le groupe B (différence non significative). Le pourcentage de patients ayant une PAS < 140 mmHg à 6 mois est de 42 % pour le groupe A, *vs.* 24 % groupe B, mais la différence n'était plus significative à 12 mois (53 % *vs.* 51 %), lorsque les deux groupes étaient stimulés. La réduction moyenne de PAS à 6 mois était de -16 ± 29 mmHg pour le groupe A et de -9 ± 29 mmHg pour le groupe B ($p = 0.08$). La persistance d'un effet antihypertenseur est observée après une moyenne de 28 ± 9 mois (Bakris *et al.*, 2012).

L'intervention est réalisée par un chirurgien vasculaire sous contrôle par échographie doppler peropératoire. L'implantation nécessite une procédure de cartographie pour identifier l'emplacement approprié. Les procédures de titration permettent d'optimiser la réponse hypotensive en post-opératoire tout en minimisant les effets indésirables potentiels liés à la stimulation inappropriée de structures anatomiques adjacentes, en général réversibles après titration. La durée de vie de la batterie du générateur d'impulsions est de 4 ans environ d'après les données du fabricant.

Sécurité

Le taux de complications dans l'étude de phase III était de 24,2 % dans les 30 jours de l'implantation, dont des lésions nerveuses transitoires (4,4 %) ou permanentes (4,8 %) au moment de l'implantation, des complications chirurgicales générales (4,8 %), des troubles respiratoires (2,6 %) et de problèmes de cicatrisation (2,6 %).

L'évolution technologique et l'expérience acquise ont permis le développement d'une nouvelle version du stimulateur *Neo*TM, qui est implantée désormais uniquement unilatéralement. La chirurgie d'implantation du nouveau dispositif est moins invasive. Le nouveau dispositif a la même efficacité tensionnelle que le *Rheos*TM et l'implantation est associée à une morbidité plus faible (Hoppe *et al.*, 2012).

Conclusion

La barostimulation a été proposée comme traitement possible pour les patients ayant une HTAR par les plus récentes recommandations de la Société Européenne d'Hypertension/Société Européenne de Cardiologie, avec un niveau de preuve/grade de recommandation IIb, niveau C, (Mancia *et al.*, 2013), de fait identique à celui de la DR. Cette méthode n'est pas disponible en France. Elle est en cours d'évaluation médico-économique en France (Protocole ESTIM-rHTN soutenu par le Ministère de la Santé et coordonnée par le CHU Nancy et l'HEGP).

Financements et conflits d'intérêt MA : Medtronic, Vessix Vascular, Cordis, Boston Scientific, CVRx.

Références

- Azizi M., Steichen O., Frank M., Bobrie G., Plouin P.F., Sapoval M., Catheter-based radiofrequency renal nerve ablation in patients with resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 43, 293–299.
- Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H., Lovett E.G., Schafer J.E., Bisognano J.D., Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6, 152–158.
- Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K., Sanchez L., Kroon A.A., Schafer J., de Leeuw P.W., Sica D.A., Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58, 765–773.
- Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S.H., Erdmann E., Bohm M., Hoppe U.C., Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012a, 59, 901–909.
- Brandt M.C., Reda S., Mahfoud F., Lenski M., Bohm M., Hoppe U.C., Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012b, 60, 1956–1965.
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., Ferdinand K., Giles T.D., Falkner B., Carey R.M., Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2008, 51, 1403–1419.
- Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., Michev I., Salerno M., Fusi V., Severgnini B., Meani S., Magrini F., Zanchetti A., High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19, 2063–2070.

- Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O'Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M., Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 2012, 125, 1635–1642.
- Davis M.I., Filion K.B., Zhang D., Eisenberg M.J., Afilalo J., Schiffrin E.L., Joyal D., Effectiveness of Renal Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62, 231–241.
- de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Gorostidi M., de la Cruz J.J., Armario P., Oliveras A., Ruilope L.M., Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011, 57, 898–902.
- DiBona G.F., Esler M., Translational medicine: the anti-hypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298, R245–R253.
- Dorr O., Liebetrau C., Mollmann H., Achenbach S., Sedding D., Szardien S., Willmer M., Rixe J., Trold C., Elsasser A., Hamm C., Nef H.M., Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61, 479–480.
- Doumas M., Douma S., Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet*, 2010, 376, 1878–1880.
- Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bohm M., Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376, 1903–1909.
- Esler M.D., Krum H., Schlaich M., Schmieder R.E., Bohm M., Sobotka P.A., Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012, 126, 2976–2982.
- Hering D., Lambert E.A., Marusic P., Ika-Sari C., Walton A.S., Krum H., Sobotka P.A., Mahfoud F., Bohm M., Lambert G.W., Esler M.D., Schlaich M.P., Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*, 2013, 31, 1893–1900.
- Heusser K., Tank J., Engeli S., Diedrich A., Menne J., Eckert S., Peters T., Sweep F.C., Haller H., Pichlmaier A.M., Luft F.C., Jordan J., Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*, 2010, 55, 619–626.
- Hoppe U.C., Brandt M.C., Wachter R., Beige J., Rump L.C., Kroon A.A., Cates A.W., Lovett E.G., Haller H., Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6, 270–276.
- Kaltenbach B., Id D., Franke J.C., Sievert H., Hennersdorf M., Maier J., Bertog S.C., Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60, 2694–2695.
- Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K., Kapelak B., Walton A., Sievert H., Thambar S., Abraham W.T., Esler M., Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009, 373, 1275–1281.
- Krum H., Schlaich M.P., Bohm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K., Katholi R., Esler M.D., Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*, 2014, 383, 622–629.
- Mahfoud F., Luscher T.F., Andersson B., Baumgartner I., Cifkova R., Dimario C., Doevendans P., Fagard R., Fajadet J., Komajda M., Lefevre T., Lotan C., Sievert H., Volpe M., Widimsky P., Wijns W., Williams B., Windecker S., Witkowski A., Zeller T., Bohm M., Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*, 2013a, 34, 2149–2157.
- Mahfoud F., Ukena C., Schmieder R.E., Cremers B., Rump L.C., Vonend O., Weil J., Schmidt M., Hoppe U.C., Zeller T., Bauer A., Ott C., Blessing E., Sobotka P.A., Krum H., Schlaich M., Esler M., Bohm M., Ambulatory Blood Pressure Changes after Renal Sympathetic Denervation in Patients with Resistant Hypertension. *Circulation*, 2013b, 128, 132–140.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Coca A., Olsen M.H., Tsoufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clément D.L., Gillebert T.C., Rosei E.A., Anker S.D., Bauersachs J., Hitij J.B., Caulfield M., De Buyzere M., De Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Ryden L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013, 34, 2159–2219.
- Myat A., Redwood S.R., Qureshi A.C., Thackray S., Cleland J.G., Bhatt D.L., Williams B., Gersh B.J., Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6, 184–197.
- Pathak A., Girerd X., Azizi M., Benamer H., Halimi J.M., Lantèlme P., Lefèvre T., Sapoval M.,

- Expert consensus: Renal denervation for the treatment of hypertension. *Diagn Interv Imaging*, 2012, 93, 386–394.
- Peet M.M., Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*, 1948, 75, 48–68.
- Persell S.D., Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*, 2011, 57, 1076–1080.
- Persu A., Renkin J., Thijs L., Staessen J.A., Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*, 2012, 60, 596–606.
- Sarafidis P.A., Bakris G.L., Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52, 1749–1757.
- Savard S., Frank M., Bobrie G., Plouin P.F., Sapoval M., Azizi M., Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60, 2422–2424.
- Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J., Jordan J., Tordoir J.J., Mohaupt M.G., Luft F.C., Haller H., Menne J., Engeli S., Ceral J., Eckert S., Erglis A., Narkiewicz K., Philipp T., de Leeuw P.W., Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56, 1254–1258.
- Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H., Whitbourn R., Walton A., Esler M.D., Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*, 2009, 54, 1195–1201.
- Schmieder R.E., Redon J., Grassi G., Kjeldsen S.E., Mancia G., Narkiewicz K., Parati G., Ruilope L., van de Borne P., Tsioufis C., ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*, 2012, 30, 837–841.
- Smithwick R.H., Thompson J.E., Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*, 1953, 152, 1501–1504.
- Symplivity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011, 57, 911–917.
- Verloop W.L., Vink E.E., Voskuil M., Vonken E.J., Rookmaaker M.B., Bots M.L., Doevendans P.A., Blankestijn P.J., Spiering W., Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens*, 2013, 31, 1662–1668.
- Vonend O., Antoch G., Rump L.C., Blondin D., Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet*, 2012, 380, 778.
- Wustmann K., Kucera J.P., Scheffers I., Mohaupt M., Kroon A.A., de Leeuw P.W., Schmidli J., Allemann Y., Delacretaz E., Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension*, 2009, 54, 530–536.