

CZU: 616.12-008.331.1-085.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.23>

## ROLUL TERAPIEI DE ACTIVARE BAROREFLEXĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ

Ana COTELEA, cercetător științific

Maria COCIU, cercetător științific,

Olesea CORSUN, cercetător științific

Liuba POPESCU, dr. șt. med., conf. cercetător

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: anabalana@mail.ru

### Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul 20.80009.8007.04.

Hipertensiunea arterială rezistentă a devenit un subiect controversat în ultima decadă. Conform Ghidului European a Societății de Cardiologie pentru managementul HTA, HTA rezistentă se definește ca lipsa controlului valorilor tensionale în pofida controlului factorilor de risc și a complianței bune la un tratament cu cel puțin trei antihipertensive în dozele maxime tolerate, dintre care unul este un diuretic, la pacienții la care s-au exclus posibile cauze de hipertensiune arterială secundară. În poziția oficială a AHA (Asociația Americană a Inimii) pe acest subiect, HTA rezistentă este considerată ca HTA necontrolată cu trei medicamente antihipertensive sau HTA controlată dar care necesită cel puțin patru medicamente.

Cu toate că sistemul de sănătate deține un arsenal complex de preparate antihipertensive, nu se reușește corijarea valorilor la o bună parte dintre pacienți. O soluție ar fi dezvoltarea și studiul eficacității terapiei de activare baroreflexă

**Cuvinte cheie:** activarea baroreflexă, hipertensiune arterială, sinusul carotidian, dispozitivul Rheos, dispozitivul Barostim neo.

### Резюме. Роль барорефлекторной -активационной терапии у больных с резистентной артериальной гипертензией.

Резистентная артериальная гипертензия стала интересной и противоречивой темой в последнее десятилетие. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению и лечению артериальной гипертензии резистентная гипертензия определяется как отсутствие контроля артериального давления, несмотря на контроль факторов риска и хорошую приверженность к лечению не менее чем тремя антигипертензивными препаратами в максимально переносимых дозах, один из которых является диуретиком, у больных, у которых были исключены возможные причины вторичной артериальной гипертензии. В официальной позиции АНА (Американской кардиологической ассоциации) по этому вопросу резистентной АГ считается АГ, не контролируемая тремя антигипертензивными препаратами, или АГ, контролируемая, но требующая не менее четырех препаратов.

Хотя в медицинском мире имеется значимый арсенал антигипертензивных препаратов, с их помощью не всегда удается скорректировать показатели у значительной части больных. Возможным решением будет разработка и изучение эффективности барорефлекторной -активационной терапии.

**Ключевые слова:** активация барорефлекса, артериальная гипертензия, каротидный синус, аппарат Реос, аппарат Баростим нео.

### Summary. The role of baroreflex activation therapy in patients with resistant hypertension.

Resistant hypertension has become an interesting and controversial topic in the last decade. According to the European Guidelines for the management and treatment of hypertension, resistant hypertension is defined as the lack of blood pressure control despite the control of risk factors and good compliance with a treatment with at least three antihypertensives in the maximum tolerated doses, one of which is a diuretic, at patients in whom possible causes of secondary arterial hypertension were excluded. In the official position of the AHA (American Heart Association) on this subject, resistant HTN is considered as HTN uncontrolled with three antihypertensive drugs or HTN controlled but requiring at least four drugs.

Although the medical world has a complex arsenal of antihypertensive preparations, with them it is not possible to correct the values in a good part of the patients. A solution would be the development and study of the effectiveness of baroreflex activation therapy

**Key words:** baroreflex activation, arterial hypertension, carotid sinus, Rheos device, Barostim neo device.

Conform ghidurilor a Societății Europene de Cardiologie și Societății Americane a Inimii pentru managementul hipertensiunii arteriale, hipertensiunea rezistentă este definită ca tensiunea arterială care încă depășește ținta în ciuda utilizării a 3 medicamente antihipertensive în doze maxim tolerate cu mecanisme de acțiune complementare, dintre care unul ar trebui să fie un diuretic (1, 2, 3).

Hipertensiunea arterială rezistentă este un factor de risc cardiovascular important, cu impact negativ asupra sănătății și cu o pondere impunătoare în privința cheltuielilor din cadrul sistemului de sănătate (4, 5). Aceasta ne motivează pînă în prezent să căutăm instrumentele necesare pentru un management cost-eficient înalt. Modificarea stilului de viață și a dietei rămîn tratamentul de elecție pentru subiecții hipertensivi. Cu toate acestea, pacienții hipertensivi rezistenți, care nu răspund la opțiunile de tratament disponibile, rămîn subtratați și prin urmare sunt predispuși la risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Astfel, o parte dintre pacienții cu hipertensiune arterială au nevoie persistentă de strategii terapeutice noi, care să vizeze, de exemplu, scăderea activității nervoase simpatice, pentru a reduce valorile tensiunale. Unul dintre mecanismele ce sunt implicate în modularea sistemului nervos simpatic, și anume în diminuarea activității acestuia, este activarea baroreceptorilor la nivelul carotidei.

Baroreceptorii sunt un tip de mecanoreceptori care permit transmiterea de informații derivate din tensiunea

arterială în sistemul nervos autonom. Sunt niște terminațiuni nervoase din pereții vaselor de sînge și ale inimii, care sunt stimulate de nivelul absolut și de modificările presiunii arteriale. Sunt extrem de abundente în peretele bifurcației arterelor carotide interne și în peretele arcului aortic (6). Locul primar de terminare a fibrelor aferente baroreceptorilor este nucleul tractului solitar. Nucleul tractului solitar a fost descris de mai mulți ca fiind principala stație de releu senzorială viscerală din creier. Primește și răspunde la stimulii de la nivelul sistemului respirator, cardiovascular și gastrointestinal (7). Informațiile sunt apoi transmise în secvență rapidă pentru a modifica rezistența periferică totală și debitul cardiac, menținînd tensiunea arterială într-un interval prestabilit, normalizat.

Există doua tipuri de baroreceptori: baroreceptori arteriali de înaltă presiune și receptori de volum, de presiune joasă, ambii stimulați de întinderea peretelui vascular. Baroreceptorii arteriali sunt localizați în sinusurile carotid și în arcul aortic.

Receptorii de volum, de presiune joasă, sau receptorii cardiopulmonari, sunt localizați în atriile, ventricule și vascularizația pulmonară.

Patru căi majore contribuie la patogeneza hipertensiunii rezistente - supraîncărcarea cu sodiu, rigiditatea arterială, disfuncția endotelială și activitatea simpatică ridicată (8). Cele mai multe dintre tratamentele disponibile pe baza de dispozitive au fost concepute pentru a reduce activitatea sistemului nervos simpatic.

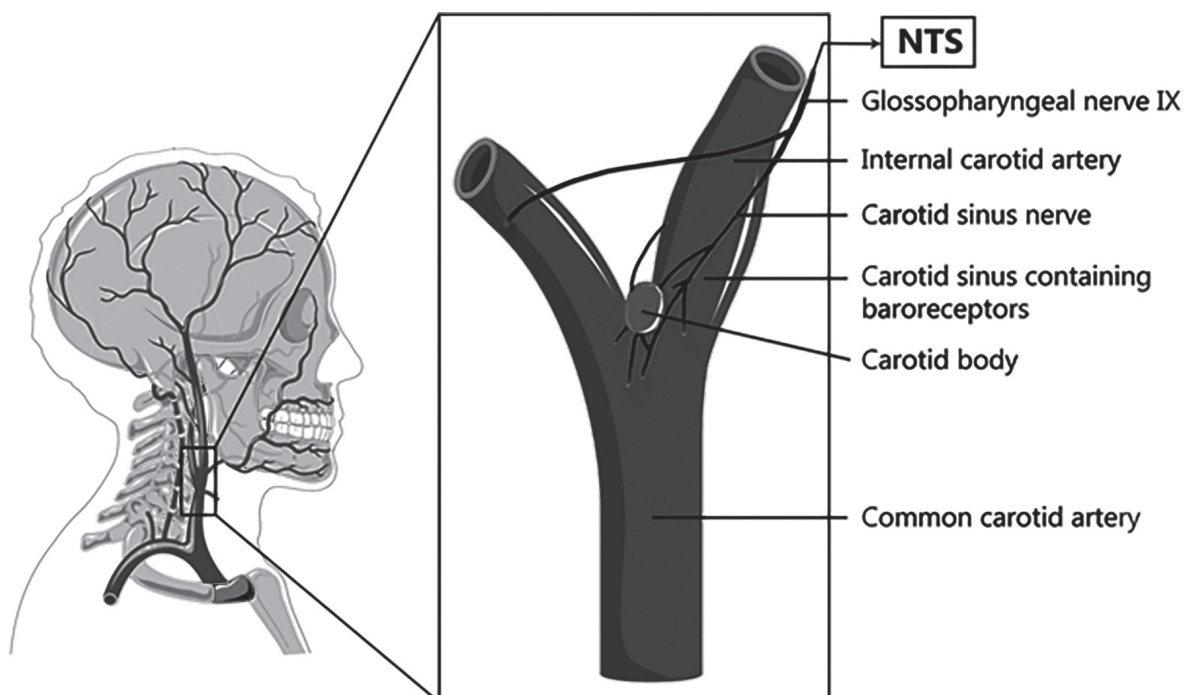


Figura 1. (9) Sinusul carotidian și corpul carotidian. Fibrele nervoase aferente se deplasează de la baroreceptorii localizați în peretele sinusului carotidian și chemoreceptorii localizați în corpul carotidian prin nervul glosofaringian la nucleul solitar al medulei din trunchiul cerebral.

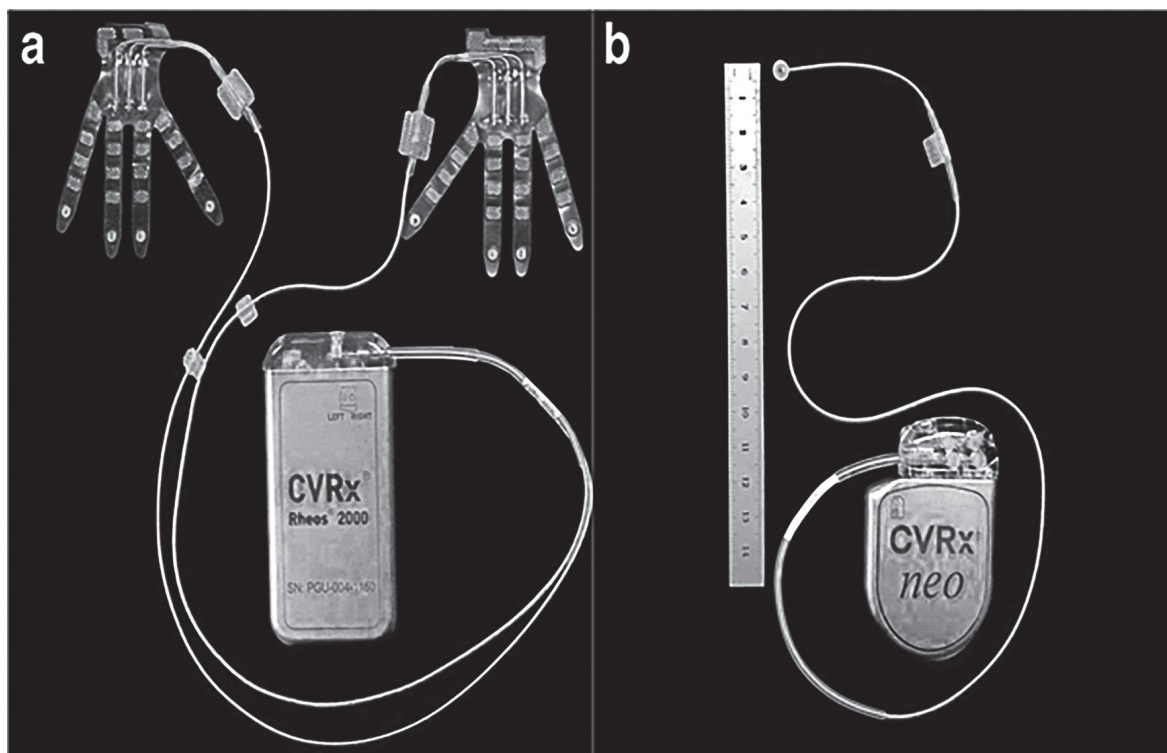


Figura 2. (9) Dispozitive pentru amplificare baroreflexă.

a. Dispozitivul Rheos (prima generație) constă din electrozi bilaterali și un generator de impulsuri implantabili. Electrozii bipolari în configurație tripolară sunt plasați în jurul ambelor sinusuri carotidiene și vor stimula electric baroreceptorii.

b. Dispozitivul Barostim neo (a doua generație) constă dintr-un electrod unilateral și cablu și un generator de impulsuri implantabil. Electrocul este suturat pe peretele arterial și va stimula sinusul carotidian.

Doua tratamente bazate pe dispozitive sunt- terapia de activare baroreflexă (electric cu barostimulator sau mecanic prin stent) și modularea corpului carotidian.

În hipertensiunea arterială, se presupune că sensibilitatea baroreceptorului este resetată la o presiune de operare mai mare. Explicațiile posibile pentru acest fenomen sunt afectarea directă a receptorilor, o modificare a cuplării dintre receptori și pereții vasculari, proprietățile determinate genetic ale receptorilor și distensibilitatea scăzută a pereților vasculari în care sunt încorporați receptorii (10).

În 2001 o companie americană, pune la dispoziție doua generații de stimuloare electrice a baroreceptorilor - Rheos (prima generație) și Barostim neo (a doua generație).

Dispozitivul Rheos este compus din doua generatoare de puls care au fost implantate chirurgical în jurul bulbilor carotidieni bilateral împreună cu un generator de puls plasat într-un buzunar subcutanat în piept (11). Studiile pe animale (la caini) au arătat că 7 zile de activare baroreflexă continua de către dispozitivul Rheos a dus la o reducere substanțială și susținută a presiunii arteriale medii, a frecvenței cardiace și a nivelurilor de norepinefrină, fără o creștere compensatorie a activității reninei plasmatică (12).

Studiul de faza II deschis, nerandomizat a studiat răspunsul a zece pacienți cu hipertensiune rezistentă, la terapia de activare baroreflexă folosind sistemul Rheos (13). Acest studiu a arătat o reducere medie a TA sistolice de birou cu 41 mmHg ( $p < .001$ ), fără bradicardie semnificativă sau simptome deranjante (13).

Ulterior, studiul multicentric non- randomizat de fezabilitate Device- Based Therapy in Hypertension (DEBuT-HT) a evaluat reducerea și siguranța TA la 3 luni după implantarea la 45 de pacienți cu o TA  $>160/90$  mmHg în timpul tratamentului cu cel puțin doua medicamente antihipertensive (14). Studiul a demonstrat o scadere a TA medie de birou de  $21 \pm 4 / 12 \pm 2$  mmHg după 3 luni și  $33 \pm 8 / 22 \pm 6$  mmHg după 2 ani (14). În ciuda acestor rezultate încurajatoare, lipseau datele privind durabilitatea acțiunii antihipertensive obținute într-un studiu randomizat.

Pentru a depăși această limitare, a fost conceput studiul Rheos Pivotal, dublu- orb, randomizat (15). Studiul Rheos Pivotal a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei de activare a baroreflexului carotidian la 265 de pacienți cu hipertensiune rezistentă (15). La o lună după implantarea dispozitivului Rheos, fiecare pacient a fost repartizat aleatoriu fie pentru inițierea imediată a stimulării baroreceptoare (grupul A,

n=181) fie inițierea întârziată pînă la urmărirea de 6 luni (grupul B, n=84). În acest studiu, cinci obiective co-primare au fost prespecificate, eficacitate acută și susținută, precum și siguranța procedurală și a dispozitivului. Criteriul final de eficacitate acută (proporția subiecților care realizează o scădere de cel puțin 10 mmHg a TA sistolică în luna 6 comparativ cu valoarea inițială, cu o marjă de superioritate de 20%) a fost atinsă la 54% dintre subiecții din grupul A și 46% dintre subiecții din grupul B, care nu a fost semnificativ statistic. Mai mult decît atît, criteriile pentru siguranța procedurii nu au fost îndeplinite, deoarece 25,5% dintre pacienți au suferit complicații chirurgicale, complicații ale plăgii sau leziuni ale nervilor (15). Cu toate acestea, reducerea medie a TA sistolică după 6 luni comparativ cu valoarea inițială a fost de  $16 \pm 29$  mmHg în grupul stimulat față de  $9 \pm 29$  mmHg în grupul de control ( $p=0.08$ ) iar urmărirea pe termen lung de 22 pînă la 53 de luni a studiului Rheos Pivotal în monoterapie a arătat o reducere susținută a TA sistolică medie de  $35 \pm 31$  mmHg față de preimplantare în rîndul respondenților (16).

Un studiu combinat de urmarire pe termen lung al studiului de fezabilitate Rheos din SUA, studiului DEBuT-HT și studiului pivot Rheos a arătat un efect susținut asupra TA după 6 ani de urmărire (TA medie de birou  $179 \pm 24 / 103 \pm 16$  mmHg înainte de tratament și  $144 \pm 28 / 89 \pm 18$  mmHg după tratament) (17). Dezavantajele majore ale utilizării dispozitivului Rheos de prima generație în practica clinică standard au fost caracterul invaziv și durata scurtă de viață a bateriei, care necesită înlocuire la fiecare 3 -5 ani.

Pe baza acestor rezultate mixate, o cantitate considerabilă de complicații chirurgicale și leziuni nervoase- au fost înregistrate. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) nu a aprobat sistemul Rheos pentru tratamentul hipertensiunii rezistente. Prin urmare sistemul Rheos nu mai este disponibil.

Dispozitivul de a doua generație (Barostim neo), care este aprobat și aplicat clinic în Europa, utilizează un electrod cu disc unipolar mai mic, cu o siguranță mai mare față de dispozitivul Rheos, pentru a reduce gradul de invaziune și pentru a îmbunătăți durata de viață a bateriei.

Studiul necontrolat, deschis Barostim neo a fost primul studiu care a investigat eficacitatea dispozitivului (18). Acest studiu a inclus 30 de pacienți cu hipertensiune rezistentă din șapte centre din Europa și Canada și a arătat o reducere medie a TA sistolice și diastolice de birou de  $26,0 \pm 4,4$  și respectiv  $12,4 \pm 2,5$  mmHg la 6 luni. Un subset de șase indivizi care au fost supuși deja denervării renale, au demonstrat reduceri similare ale TA după implantarea Barostim neo, ceea ce denotă faptul că activarea baroreflexului funcțio-

nează prin mecanisme mai ample decît inhibarea nervilor simpatico-renali. Mai mult decît atît, în primele 30 de zile după implantarea Barostim neo, 90% dintre pacienți au fost lipsiți de evenimente care au avut loc legate de sistem sau de procedură, în comparație cu 75% din studiul Rheos Pivotal și puținele evenimente care au avut loc s-au rezolvat fără sechele. Câțiva ani mai târziu, dispozitivul a fost studiat în continuare într-un studiu cu un singur braț pe 51 de pacienți cu hipertensiune rezistentă. Acest studiu a raportat o scădere semnificativă a TA sistolice ambulatorii medii pe 24 de ore (de la  $148 \pm 17$  la  $140 \pm 23$  mmHg;  $p < 0,01$ ) și a TA diastolică (de la  $82 \pm 13$  la  $77$  mmHg,  $p < 0,01$ ) la 6 luni după procedură (19).

Un alt studiu care a investigat tonusul vasoconstrictor simpatic și răspunsul TA al dispozitivului Barostim neo la 18 pacienți cu hipertensiune rezistentă a raportat că stimularea cu intensități care au produs efecte adverse tolerabile pe termen scurt a dus la o scădere medie a TA sistolice de cabinet de  $13,9 \pm 5,0$  mmHg ( $P=0,002$ ) (20). Cu toate acestea, 12 pacienți (66,7%) au prezentat reacții adverse legate de stimularea, cum ar fi dureri de maxilar sau gît, senzație de globus la înghițire, tuse sau probleme de voce. La acești pacienți, intensitatea stimulării pentru tratamentul pe termen lung, prin urmare, a trebuit să fie redusă. Această intensitate redusă a stimulării a dus la o reducere semnificativă a eficacității cu o scădere medie a TA sistolice de birou de numai  $6,3 \pm 3,0$  mmHg ( $p=0,028$ ) (18).

Urmărirea pe termen lung a pacienților tratați în studiul Barostim neo a arătat un efect susținut de scădere a TA (reducere medie a TA sistolică de birou de  $26,2 \pm 5,2$  mmHg) a terapiei de amplificare baroreflexă unilaterală și un efect acut de dezactivare și reactivare a dispozitivului asupra TA după 16,5 luni de terapie de amplificare baroreflexă (21). Cea mai mare cohortă raportată, tratată cu Barostim neo pînă acum a demonstrat o reducere a TA pe termen lung la 60 de pacienți cu hipertensiune rezistentă (22). Pacienții au fost definiți ca respondenți dacă au prezentat o reducere a TA sistolică de  $>10$  mmHg la cabinet și/sau  $>5$  mmHg în monitorizarea ambulatorie a TA (MATA). La 24 de luni după implantarea Barostim neo, 35 de pacienți (70%) au putut fi clasificați ca respondenți conform măsurătorilor de la cabinet și 21 de pacienți (46%) ar putea fi clasificați ca respondenți conform criteriului monitorizării ambulatorii a TA. În general 50% dintre pacienți au atins nivelul TAS-ul țintă de birou de 140 mmHg sau mai mic (22).

Terapia de activare baroreflexă pare să fie, de asemenea, eficientă pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune rezistentă și insuficiență renală. Wallbach și colaboratorii săi au studiat 23

de pacienți cu boală renală cronică și Hipertensiune rezistentă tratați cu Barostim neo. Ei au documentat o scădere medie a TA de birou de 19/9 mmHg, comparativ cu scăderea de 1/1 mmHg la 21 pacienți din grupul de control, după 6 luni ( $p < 0,01$ ) (21). Beige și colaboratorii săi au investigat efectul terapiei de activare baroreflexă la 7 pacienți cu boală renală în stadiul terminal și hipertensiune rezistentă (24). Ei au documentat o scădere semnificativă a TA sistolică de birou de la  $194 \pm 28$  la  $137 \pm 16$  mmHg ( $p < 0,01$ ).

În cele din urmă, Barostim neo s-a dovedit, de asemenea, sigur și eficient la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă (25, 26, 27). Studiul Baroreflex Activation Therapy for heart Failure (BeAT- HF) este un studiu controlat randomizat multicentric de fază III, non- orb, la pacienții cu IC cu fracția de ejeție scăzută ( $< 35\%$ ) în clasa III NYHA (28). Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie Barostim neo plus managementul optim, fie doar managementul medical optim. Faza accelerată a acestui studiu a inclus 408 de pacienți și s-a concentrat pe rezultate simptomatice centrate pe pacient, cum ar fi calitatea vieții evaluate de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHF) (scăderea cu 5p este considerată semnificativă din punct de vedere clinic) și capacitatea de efort evaluată de către testul mers plat 6 min (creșterea cu cel puțin 25 m este considerat semnificativă din punct de vedere clinic) (29). Studiul a arătat că Barostim neo a fost sigur și a îmbunătățit semnificativ scorul calității vieții (cu 14 p mai mult decât grupul de control), capacitatea de efort (creștere cu 60 m mai mult la testul de mers timp de 6 min versus control) și NT- proBNP (reducere cu 25% mai mare a NT – proBNP în comparație cu grupul de control) (29). Aceste diferențe semnificative în efectul tratamentului au fost observate în ciuda creșterii numărului de medicamente în brațul de control. Cu toate acestea, BeAT- HF nu a fost un studiu orb, prin urmare trebuie să se recunoască faptul că efectele descrise anterior asupra obiectivelor simptomatice centrate pe pacient pot fi supuse și efectelor placebo.

### Concluzie

Acest reviu literar abordează una dintre metodele instrumentale de reducere a TA la pacienții cu hipertensiune rezistentă, care însă, până în prezent nu și-a găsit utilitatea clinică din motivul lipsei dovezilor incontestabile în privința eficacității, siguranței și rezonabilității acestei manopere. Astfel, terapia de activare baroreflexă în contextul managementului hipertensiunii arteriale rezistente rămâne pagină deschisă și o opțiune de studiu continuu în viitor.

### Bibliografie

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Clinical Practice Guideline 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults A Report of the American College of Cardiology. 2018. 13–115 p.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. 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. *Circulation*. 2008;117(25):e510–26
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;57(6):1076–80.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355–61.
- Kass JS, Mizrahi EM. *Neurology secrets e-book*. Elsevier Health Sciences; 2010 Apr 30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/baroreceptor> (accessed 26.2.2021)
- Kenhub STN Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-solitary-tract-and-nucleus> (accessed 26.2.2021)
- Armstrong M, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. StatPearls [Internet]. 2020 Mar 23. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/18138/> (accessed 26.2.2021)
- Fig 1- Această figură a fost creată folosind șabloane Servier Medical Art, care sunt licențiate sub o licență Creative Commons Attribution 3.0 Unported. Fig .2 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-1024-x/figures/2>
- Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010;16(1):RA1–8.
- Tordoir JHM, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(4):414–21
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2004;43(2):306–11.
- Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg*. 2006;44(6):1213–8

14. Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1254–8.
15. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. 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(7):765–73.
16. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. 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(2):152–8.
17. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2017 May;69(5):836–43. A combined long-term follow-up study of the US Rheos Feasibility Trial, the DEBuT-HT Trial and the Rheos Pivotal Trial showed sustained effect on blood pressure after 6 years of follow-up.
18. Hoppe UC, Brandt M-C, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. 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(4):270–6
19. Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA, et al. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;67(4):701–9
20. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, et al. Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;67(3):585–91.
21. Halbach M, Hickethier T, Madershahian N, Reuter H, Brandt MC, Hoppe UC, et al. Acute on/off effects and chronic blood pressure reduction after long-term baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1697–703.
22. Wallbach M, Born E, Kampfer D, Luders S, Muller GA, Wachter R, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT neo system. *Clin Res Cardiol*. 2019.
23. Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Hasenfuss G, Muller GA, Wachter R, et al. Impact of baroreflex activation therapy on renal function—a pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;40(4):371–80.
24. Beige J, Koziolok MJ, Hennig G, Hamza A, Wendt R, Muller GA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept. *J Hypertens*. 2015;33(11):2344–9.
25. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):977–83
26. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):487–96
27. Weaver FA, Abraham WT, Little WC, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Surgical experience and long-term results of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):320–8.
28. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Graves T, et al. First granted example of novel FDA trial design under expedited access pathway for pre-market approval: BeAT-HF. *Am Heart J*. 2018;204:139–50
29. Zile M, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, et al. Baroreflex activation therapy (bat) in patients with heart failure and a reduced ejection fraction (HFrEF): The BeAT-HF Trial. Available SSRN 3452105. 2019; The first successful phase III pivotal trial of baroreflex amplification via the Barostim neo in HFrEF patients.