

# Essais cliniques de stimulation du baroréflexe pour le traitement de l'hypertension artérielle résistante

**Bernard Lévy**Hôpital Lariboisière, Institut des vaisseaux et du sang, 8, rue Guy Patin, 75010 Paris, France  
<bernard.levy@inserm.fr>

**Résumé.** La stimulation électrique du baroréflexe est une nouvelle technique de traitement de l'hypertension artérielle résistante. Plusieurs études de court terme ont démontré un effet bénéfique sur la pression artérielle. Il y a peu d'études évaluant les effets à long terme de cette technique. Le but de cet article est de rapporter ces études et d'en discuter les intérêts et les limites pour le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle résistante. Dans les cohortes étudiées, la pression artérielle systolique au cabinet médical baissait de  $179 \pm 24$  mmHg à  $144 \pm 28$  mmHg ( $p < 0,0001$ ), la pression diastolique de  $103 \pm 16$  mmHg à  $85 \pm 18$  mmHg ( $p < 0,0001$ ). La fréquence cardiaque diminuait de  $74 \pm 15$  par minute à  $71 \pm 13$  par minute ( $p < 0,02$ ). Les effets de la stimulation du baroréflexe sont supérieurs à leurs valeurs moyennes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et inférieurs chez ceux souffrant d'une hypertension artérielle systolique isolée. Après un suivi de six ans, la stimulation du baroréflexe reste efficace et réduit de manière constante le niveau de pression artérielle des malades atteints d'hypertension résistante.

**Mots clés :** système sympathique, fréquence cardiaque, pression artérielle

**Abstract**

**Stimulation of the baroreceptors for the treatment of resistant arterial hypertension. Clinical trials**

Baroreflex activation therapy is a novel technique for treating patients with resistant hypertension. Short-term studies have demonstrated that it lowers blood pressure. The aim of the present article is to review assessments of the long-term efficacy and safety of baroreflex activation therapy. Long-term follow-up data were analyzed from all patients who had been included in trials that focused on treatment-resistant hypertensive patients. In the entire cohort, office systolic blood pressure fell from  $179 \pm 24$  mmHg to  $144 \pm 28$  mmHg ( $P < 0.0001$ ), whereas office diastolic pressure dropped from  $103 \pm 16$  mmHg to  $85 \pm 18$  mmHg ( $P < 0.0001$ ). Heart rate fell from  $74 \pm 15$  beats per minute to  $71 \pm 13$  beats per minute ( $P < 0.02$ ). The effect of baroreflex activation therapy is greater than average in patients with signs of heart failure and less than average in patients with isolated systolic hypertension. After a follow-up of six years, baroreflex activation therapy maintains its efficacy for persistent reduction of office blood pressure in patients with resistant hypertension.

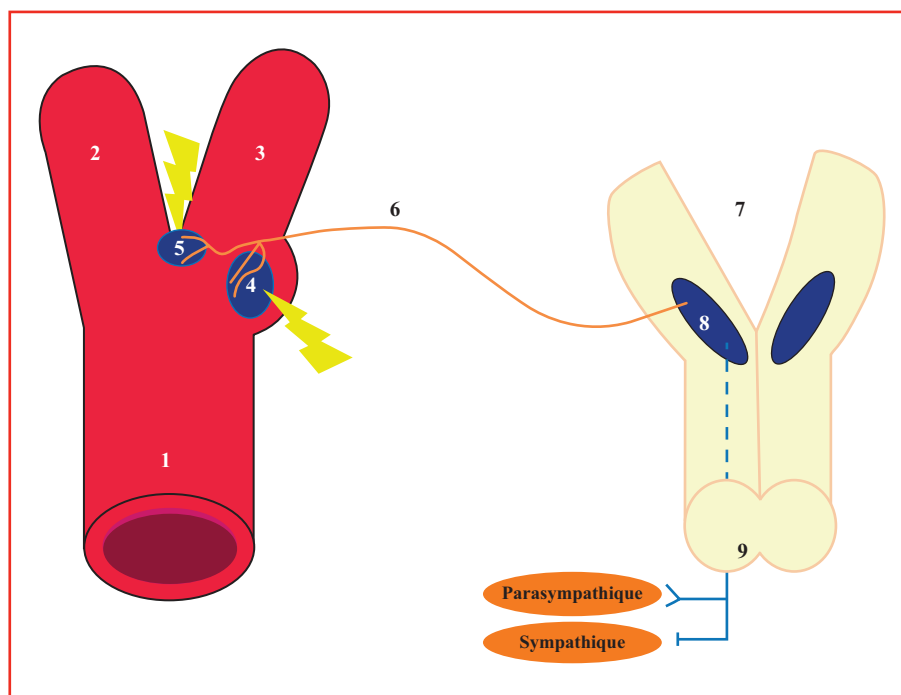
**Key words:** sympathetic system, heart rate, arterial blood pressure

Les barorécepteurs sont des fibres nerveuses sensibles à l'étirement et situées au niveau des sinus carotides et de la crosse de l'aorte (*figure 1*). Leur stimulation physiologique par une augmentation de pression artérielle est transmise

au système nerveux central et entraîne à la fois une activation du système parasympathique et une inactivation du tonus sympathique. En conséquence, dans les conditions physiologiques et pour un sujet sain une augmentation de la pression artérielle est suivie, en quelques secondes et par voie réflexe, d'une vasodilatation et d'une bradycardie qui corrigent l'élévation de pression artérielle et désactivent le

**Tirés à part :**

B. Lévy



**Figure 1.** Physiologie et physiopathologie des barorécepteurs chez le patient hypertendu artériel.  
 1 : carotide commune ; 2 : carotide externe ; 3 : carotide interne ; 4 : barorécepteurs ; 5 : corps carotidien ; 6 : nerf glossopharyngien ; 7 : 4<sup>e</sup> ventricule ; 8 : noyau solitaire ; 9 : inhibition du système sympathique et activation du système parasympathique.

baroréflexe. Chez le patient hypertendu chronique, la sensibilité du baroréflexe diminue et son niveau de réglage ou seuil d'activation est situé au-dessus des valeurs normales de pression artérielle [1]. Les centres de régulation de la pression artérielle réagissent alors à des niveaux de pression supérieurs à la normale. Chez ces patients, on retrouve une augmentation du tonus sympathique et une diminution chronique du tonus parasympathique. Ce phénomène de dérèglement du baroréflexe est pratiquement constant chez les patients atteints d'une hypertension artérielle (HTA) résistante [2]. Celle-ci est définie par la mesure d'une pression artérielle élevée malgré la prise d'au moins trois classes de médicaments antihypertenseurs, dont un diurétique.

L'HTA résistante atteint 5 à 10 % des patients hypertendus ; elle est responsable de taux élevés de morbidité et mortalité [3, 4].

Il existe deux façons de stimuler les barorécepteurs pour provoquer la voie réflexe qui diminuera le niveau de pression artérielle :

- la première est une simple stimulation mécanique. Une structure métallique souple est introduite dans la carotide, au niveau des barorécepteurs, et son expansion distend la paroi artérielle et étire les barorécepteurs. L'implant MobiusHDVR permet de diminuer la pression artérielle de manière réflexe [5]. Les données des essais cliniques

qui testent ce système chez l'hypertendu résistant sont très limitées : les résultats de l'étude CALM (*Controlling and Lowering Blood Pressure With The MobiusHDVR*) ne sont pas encore disponibles. Cette méthode, si les résultats s'avéraient positifs, a l'avantage de ne pas avoir recours à la chirurgie mais seulement aux techniques de cardiologie interventionnelle pour introduire l'implant dans la carotide, au niveau du bulbe carotidien, juste en amont de la bifurcation en carotide interne et carotide externe ;

- la deuxième technique consiste à stimuler électriquement les barorécepteurs du sinus carotidien [6, 7]. Cette stimulation électrique a des effets dose-dépendants immédiats sur la pression artérielle ; ces effets sont directement réversibles si l'on arrête la stimulation électrique [8]. Le stimulateur BAT (*Baroreflex Activation Therapy*) Neo est actuellement le seul utilisé dans l'indication d'HTA résistante et pour les patients dont il est démontré que l'adhérence au traitement est faible ou nulle [9].

L'implantation de stimulateur de barorécepteurs n'est pas (encore) très étudiée dans les HTA secondaires, chez les patients porteurs de sténoses carotides et chez l'insuffisant rénal ; elle reste réservée aux centres très spécialisés familiers avec la technique d'implantation et à ses possibles complications.

Une recherche bibliographique systématique a été faite par Wallbach *et al.* [10] sur les résultats publiés entre 2005 et

février 2017. Cette méta-analyse inclut les essais randomisés contrôlés aussi bien que les études prospectives et rétrospectives menées chez des patients hypertendus résistants. Seules les études qui rapportent les effets chroniques (> 4 semaines) du BAT ont été retenues.

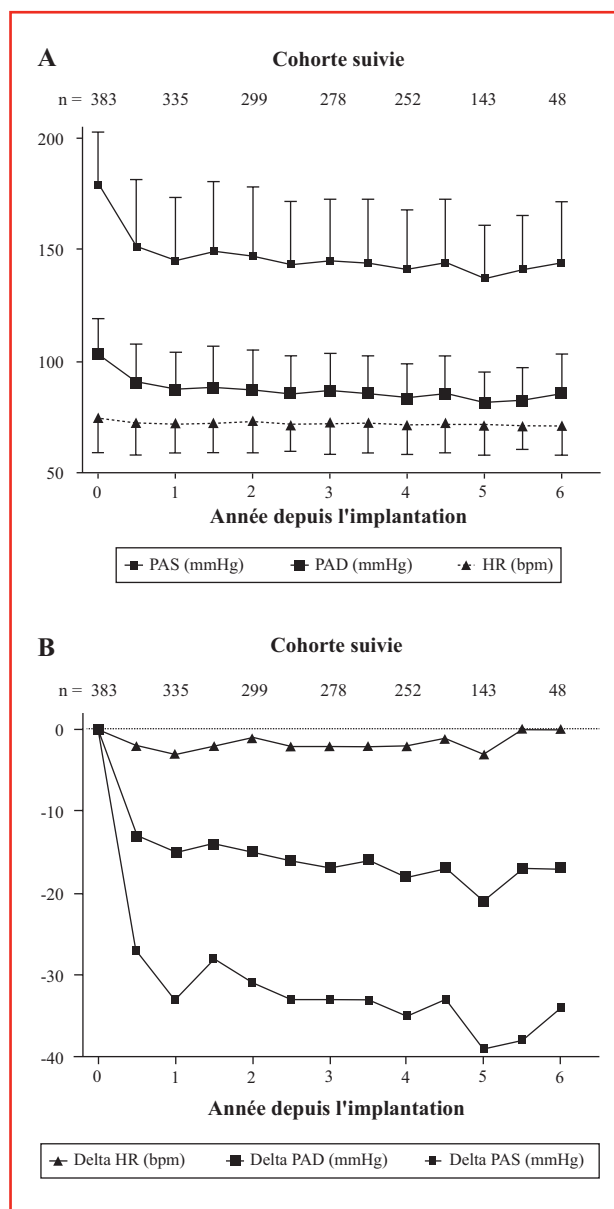
## Résultats

Neuf études, sept observationnelles et deux randomisées, regroupant un total de 444 patients ont été retenues et analysées. La durée des observations variait entre 1 et 32 mois. L'analyse du suivi le plus long de chaque essai (médiane < 13,5 mois, intervalle interquartile 9-26 mois) a mis en évidence une réduction de pression artérielle systolique (PAS) de 36 mmHg (intervalle de confiance (IC) de 95 % : 30-42 mmHg). Les essais portant sur des périodes de 1 à 6 mois ont rapporté une diminution de PAS de 21 mmHg (IC 95 % : 17-26 mmHg), et ceux de plus de 12 mois une baisse de PAS de 38 mmHg (IC 95 % : 30 à 46 mmHg).

Les essais randomisés ne sont qu'au nombre de deux ; ils démontrent également une baisse significative de la PAS dans le bras actif de 18 mmHg (IC 95 % : 2 à 34 mmHg). Il est remarquable que l'existence de traitements par alpha- et bêta-bloqueurs ou par des antihypertenseurs centraux n'ait pas eu d'influence sur la diminution de PAS induite par la stimulation du barorécepteur [11, 12]. Il est toutefois impossible de savoir quelle est la part de la stimulation des barorécepteurs ou des traitements pharmacologiques sur les effets bénéfiques sur les organes cibles de l'HTA.

Au total, 383 patients ont bénéficié de l'appareil de première génération *Rheos System* (16 dans l'étude américaine de faisabilité, 45 dans l'essai *US Rheos Feasibility Trial*, et 322 dans l'étude Pivot). Il n'y avait pas de différence significative de pression artérielle à l'inclusion des patients dans ces trois essais cliniques. Cent quarante-deux (142) patients ne sont pas allés au terme de l'étude. Les raisons sont détaillées dans le *tableau 1*. Il faut noter que les batteries ont un temps de vie moyen de 1,5 an et qu'au moins un changement de batterie a été effectué au cours de l'étude.

La comparaison des patients qui n'ont eu qu'un an de stimulation par rapport à ceux pour lesquels l'essai a duré plus longtemps a mis en évidence que le groupe suivi pendant un an seulement avait une PAS plus élevée à l'inclusion ( $190 \pm 24$  mmHg vs  $178 \pm 23$  mmHg pour la PAS et  $110 \pm 13$  mmHg vs  $103 \pm 16$  mmHg pour la pression artérielle diastolique [PAD] ;  $p < 0,01$ ). Les autres paramètres n'étaient pas différents pour les patients ayant terminé l'essai et pour ceux pour lesquels il a été interrompu. Finalement, 143 patients ont été suivis pendant cinq ans et 48 pendant six ans.



**Figure 2.** (A) Évolution des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastolique (PAD) et de la fréquence cardiaque (HR) pendant les six années de suivi après implantation du stimulateur des barorécepteurs. (B) Delta de PAS, PAD et HR pendant les six années de suivi après implantation du stimulateur des barorécepteurs (d'après [13]).

Globalement, la PAS a diminué de  $179 \pm 24$  mmHg à  $144 \pm 28$  mmHg ( $p < 0,0001$ ), et la PAD de  $103 \pm 16$  mmHg à  $85 \pm 18$  mmHg ( $p < 0,0001$ ). La *figure 2* montre l'évolution de la pression artérielle au cours de l'étude. L'effet du BAT est rapide et l'essentiel de la baisse de pression est obtenu en moins d'un an. La fréquence cardiaque a également diminué (témoin de l'inactivation sympathique et de l'activation

**Tableau 1. Effectif des patients selon leur devenir pendant l'essai clinique (d'après [24]).**

Raison du retrait du patient	Pendant la durée de l'essai	Au cours de la première année
Patients ayant suivi le protocole jusqu'à son terme	22 (15%)	
Mort du patient	28 (20 %)	9 (6 %)
Explantation de l'appareillage de stimulation	15 (11 %)	4 (3 %)
Patients perdus de vue	12 (8 %)	3 (2 %)
Patients retirant leur accord au cours de l'essai	17 (12 %)	6 (4 %)
Patients non-éligibles pour remplacement des batteries	14 (10 %)	
Autre	34 (24 %)	12 (8 %)
Total	142 (100 %)	34 (23 %)

parasympathique) de  $74 \pm 15/\text{min}$  à  $71 \pm 13/\text{min}$  ( $p < 0,02$ ).

En raison des grandes différences entre le temps de suivi des patients dans ces essais, la *figure 3* montre l'évolution de la PAS et de la PAD dans les différents sous-groupes, en fonction de la période de suivi.

Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité selon la durée du suivi. On ne peut exclure que le retrait des patients décédés au cours de l'étude ait influencé les résultats. Ces patients ont donc été exclus des bases de données *a posteriori*. Les résultats ne sont pas différents ; la pression artérielle baissait de  $178 \pm 23/102 \pm 16 \text{ mmHg}$  à l'inclusion à  $144 \pm 28/85 \pm 13 \text{ mmHg}$  à la fin du suivi.

La diminution de pression artérielle pendant le suivi n'était pas corrélée à l'âge, à l'indice de masse corporelle ni au nombre de médicaments pris à l'inclusion. L'ethnie, le tabac, la présence ou l'absence de diabète, de maladie coronaire, la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ancien et les classes de médicaments antihypertenseurs utilisées n'avaient pas d'influence sur la réponse tensionnelle au BAT. Chez les patients atteints d'une HTA systolique isolée ( $n = 69$ ), définis comme ayant une PAS  $> 139 \text{ mmHg}$  et une PAD  $< 90 \text{ mmHg}$  à l'inclusion, la réduction de PAS ( $-23 \pm 7 \text{ mmHg}$ ), de PAD ( $-8 \pm 2 \text{ mmHg}$ ) et de fréquence cardiaque ( $0 \pm 1/\text{minute}$ ) étaient moindres que celles observées dans la population générale d'hypertendus. L'analyse multivariée des effets du BAT dans la population atteinte d'hypertension systolique isolée démontrait un coefficient de corrélation  $p < 0,02$  après correction pour l'âge et le niveau initial de pression artérielle.

### Effets cardioprotecteurs du BAT

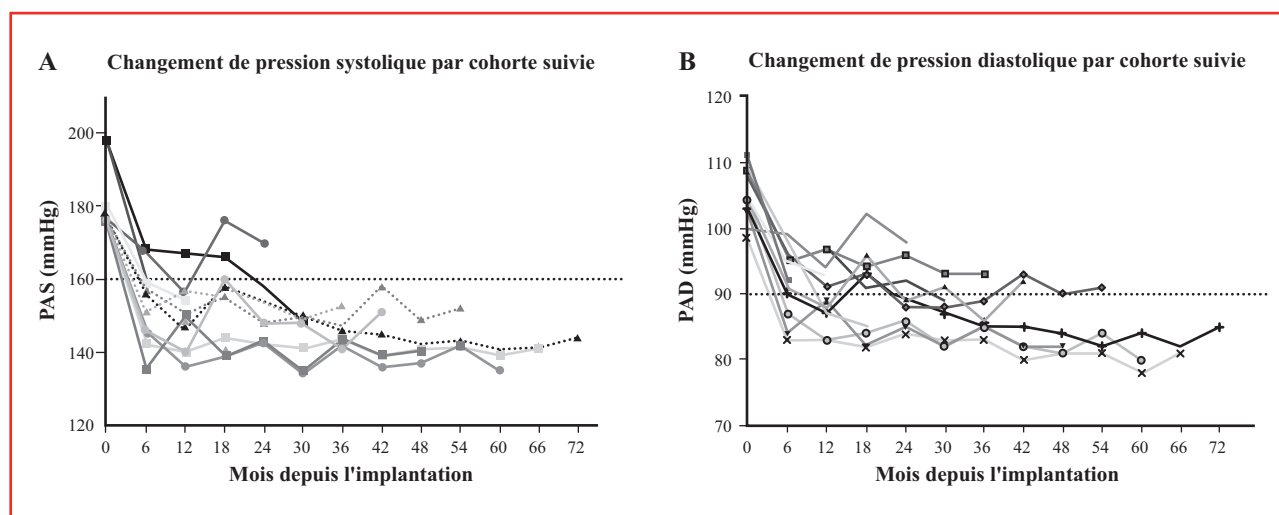
Les données d'échocardiographie obtenues dans un sous-groupe de l'étude DEBuT-HT indiquent une

diminution significative du diamètre de l'oreillette gauche, de l'épaisseur du septum interventriculaire et de la masse du ventricule gauche sans variations des paramètres de fonction diastolique [13]. En revanche dans une étude plus récente, aucune modification de la masse ventriculaire gauche n'a été retrouvée [14].

Une indication intéressante du BAT est celle de l'insuffisance cardiaque systolique. Le tonus sympathique joue un rôle délétère majeur dans cette pathologie [15]. L'efficacité de la stimulation du baroréflexe a été évaluée dans un essai randomisé contrôlé incluant 146 patients [16, 17]. L'intensité du BAT était limitée de manière à éviter bradycardie et hypotension. Chez ces patients, le BAT augmentait la PAS de  $8,5 \pm 3,8 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,03$ ). Tous les paramètres caractérisant la gravité de l'insuffisance cardiaque étaient significativement améliorés par la stimulation du barorécepteur : distance de marche en 6 minutes, qualité de vie, classification selon la NYHA (*New York Heart Association*) et NTproBNP (*N-Terminal pro-brain natriuretic factor*) [18].

### Effets protecteurs vasculaires du BAT

Les recommandations de la Société européenne d'hypertension (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC) reconnaissent qu'une vitesse de propagation de l'onde de pression  $> 9,6 \text{ m/sec}$  est un facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaire [19]. Dans une étude pilote portant sur 25 patients atteints d'HTA résistante, il a été montré qu'après six mois de stimulation du barorécepteur, la pression aortique moyenne diminuait de  $109,7 \pm 20,5$  à  $97,4 \pm 18,9 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,01$ ) et la vitesse de propagation de l'onde de pression de  $10,3 \pm 2,6$  à  $8,6 \pm 1,9 \text{ m/s}$  ( $p < 0,01$ ) [20]. On ne peut exclure que la diminution de la vitesse de propagation de



**Figure 3.** Variations de pressions artérielles systoliques (A) et diastolique (B) dans les différentes cohortes suivies pendant des périodes comprises entre 24 et 72 mois (d'après [13]).

l'onde de pression soit simplement liée à l'effet mécanique de la diminution de pression ; la part d'un remodelage éventuel ne peut être appréciée dans cette étude.

### Effets néphroprotecteurs du BAT

Deux cent trente-six (236) patients atteints d'HTA résistante (PAS :  $169 \pm 27$  mmHg) ont participé à l'étude *Rheos Pivotal*. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen était de  $92 \pm 20$  ml/min à l'inclusion des patients ; les insuffisants rénaux sévères (DFG < 30 ml/min) étaient exclus de l'essai. La médiane d'albuminurie était de 1,8 mg/mmol de créatinine. Après BAT, la PAS était diminuée ( $151 \pm 31$  mmHg) et le DFG était diminué dans les mêmes proportions ( $87 \pm 22$  ml/min), sans modification de la protéinurie [21]. Dans une autre étude pilote, 23 patients hypertendus résistants atteints de maladie rénale chronique ont bénéficié de BAT. À l'inclusion, le DFG était  $64 \pm 28$  ml/min, la PAS de  $161,0 \pm 31,9$  mmHg et la PAD de  $87,4 \pm 15,2$  mmHg. La protéinurie médiane était de 283,9 mg/g créatinine. Après six mois de BAT, la pression artérielle était significativement diminuée (PAS  $144,0 \pm 32,3$  mmHg, PAD  $77,7 \pm 17,1$  mmHg) alors que le nombre de médicaments antihypertenseurs avait réduit. La médiane de protéinurie était significativement réduite de 29 %. Le bénéfice rénal était supérieur chez les patients porteurs des formes les plus sévères de maladie rénale. Le DFG restait stable durant les six mois de l'étude malgré la réduction de pression artérielle alors que, dans le groupe témoin, non traité par BAT, le DFG diminuait de manière significative pendant la même période.

### Sécurité et effets secondaires

En raison du caractère invasif de l'implantation du BAT, il est possible d'observer des effets secondaires majeurs. Une fois de plus, la stimulation des barorécepteurs ne doit être appliquée que dans des centres spécialisés sur des patients soigneusement sélectionnés. Après implantation de BAT de deuxième génération (BAT Neo), 87 % des patients ne présentaient aucun effet secondaire et en particulier aucune lésion nerveuse permanente (9,6 % avec la première génération de stimulateur) [22].

De nombreuses études ont mesuré les effets du BAT sur la pression artérielle ; seulement deux des essais cliniques étaient des études prospectives, randomisées en double aveugle.

L'étude *Rheos Pivotal* a inclus 236 patients hypertendus résistants appareillés avec la première génération de BAT. Quatre semaines après l'implantation du stimulateur et des électrodes, les patients ont été répartis, par tirage au sort, dans deux groupes qui recevaient ou non (groupe placebo) une stimulation continue des barorécepteurs [14]. Après cette période de six mois, le BAT a été activé chez tous les patients. L'étude a permis de valider les objectifs principaux : efficacité maintenue après 12 mois de stimulation, sécurité du matériel implanté et sécurité de la stimulation électrique du baroréflexe. Six mois après l'implantation, le BAT a également été activé dans le groupe témoin ; à la fin des 12 mois de suivi, la PAS était diminuée de  $35 \pm 28$  mmHg dans le groupe ayant bénéficié des 12 mois de BAT et de  $33 \pm 30$  mmHg dans le groupe témoin.

Une autre étude [23] a évalué les effets de l'activation et de l'inactivation du BAT dans une étude prospective « cross

over» en double aveugle chez 17 patients pendant  $2,7 \pm 1,1$  ans. Une augmentation significative de PAS (10 mmHg) a été observée quatre semaines après inactivation du BAT.

## Conclusion

Les deux méta-analyses rapportées démontrent un effet significatif de la stimulation chronique du baroréflexe sur la pression artérielle à court et à long terme des patients souffrant d'une HTA résistante. Ces résultats justifient certainement la poursuite des essais et le développement de cette technique et des appareils utilisés. Il sera en particulier nécessaire de comparer la stimulation unilatérale des barorécepteurs à leur stimulation bilatérale. Il sera également utile de savoir si les patients ayant déjà subi une dénervation rénale pourraient bénéficier d'un BAT et vice versa.

L'expérience, en particulier celle de la dénervation rénale, nous apprend qu'il faut être prudent avant d'adopter définitivement une nouvelle technique. Il sera indispensable de réaliser une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur un nombre suffisant de patients, capable de démontrer la validité et l'efficacité d'une nouvelle technique de traitement de l'HTA résistante.

Quoi qu'il en soit, les effets secondaires qui peuvent survenir pendant l'utilisation de la stimulation électrique du baroréflexe restent non négligeables, le nombre de patients sortis des études reste important et la technique du BAT ne devra être utilisée que dans des centres très spécialisés et pour des malades soigneusement sélectionnés. ■

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Kougias P, Weakley SM, Yao Q, *et al.* Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 2010 ; 16 : RA1-A8.
2. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016 ; 10 : 457-66.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, *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 : e510-26.
4. Townsend RR, Epstein M. Resistant hypertension: insights on evaluation and management in the post-SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) era. *Hypertension* 2016 ; 68 : 1073-80.
5. Spiering W, Van Der Heyden J, Devireddy C, *et al.* Lb02.05: controlling and lowering blood pressure with the MobiusHD device: first-in-man results (Calm-Fim study). *J Hypertens* 2015 ; 33 : e86.
6. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, *et al.* Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004 ; 43 : 306-11.
7. Sica DA, Lohmeier TE. Baroreflex activation for the treatment of hypertension: principles and practice. *Expert Rev Med Devices* 2006 ; 3 : 595-601.
8. Heusser K, Tank J, Engeli S, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010 ; 55 : 619-26.
9. Berra E, Azizi M, Capron A, *et al.* Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment resistant hypertension. *Hypertension* 2016 ; 68 : 297-306.
10. Wallbach M, Koziolok MJ. Baroreceptors in the carotid and hypertension-systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2017. doi: 10.1093/ndt/gfx279 [Epub ahead of print].
11. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015 ; 3 : 487-96.
12. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2015 ; 17 : 1066-74.
13. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, *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 : 765-73.
14. Schrör C, Wallbach M, Lehnig LY, *et al.* 81st annual meeting of the German Cardiac Society – Cardiac and circulation research, April 8-11 2015, Mannheim. *Clin Res Cardiol* 2015 ; 104 : 1.
15. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, *et al.* Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 1136-43.
16. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015 ; 3 : 487-96.
17. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2015 ; 17 : 1066-74.
18. Halbach M, Hickethier T, Madershahian N, *et al.* Acute on/off effects and chronic blood pressure reduction after long-term baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2015 ; 33 : 1697-703.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 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 : 2159-219.
20. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, *et al.* Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2015 ; 33 : 181-6.
21. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, *et al.* Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004 ; 43 : 306-11.
22. Wachter R, Halbach M, Bakris GL, *et al.* An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 2016 ; 11 : 81-91.
23. Beige J, Jentzsch T, Wendt R, *et al.* Blood pressure after blinded, randomized withdrawal, and resumption of baroreceptor-activating therapy. *J Hypertens* 2017 ; 35 : 1496-501.
24. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA H, DEBuT-HT and Rheos Trial Investigators. Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy: results of the 6-year open follow-up. *Hypertension* 2017 ; 69 : 836-43.