

EFECTELE PLEIOTROPE A DENERVĂRII ARTERELOR RENALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Angela Bîta - dr. șt. med., cercet. șt., Alexandru Carauș - dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Anna Moiseeva - cercet. șt., Nadejda Sapojnic - dr. șt. med., cercet. șt. superior,
Liuba Popescu - dr. șt. med., cecet. coordonator, Mihaela Carauș - medic rezident cardiologie,
Alina Lăcustă - studentă, Liliana Dogotari - dr. șt. farmaceutice, conf. univ.
IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul "Hipertensiuni arteriale",
Spitalul Clinic de Recuperare Iași, secția Recuperare Cardiovasculară,
USMF "Nicolae Testemițanu", Facultatea de Farmacie,
catedra de Farmacie Socială "Vasile Procopișin",
Facultatea Medicina Generală¹

Rezumat

Denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovațională și de perspectivă în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la tratament, care denotă aplicări tot mai vaste. În ultimii ani, această procedură induce interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții care nu răspund la terapia standard cu antihipertensive, dar, de asemenea, și datorită efectelor sale pleiotrope asupra altor sindroame și patologii patogeneza cărora este asociată cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. Articolul oferă o sinteză per ansamblu a studiilor clinice de denervare renală cu diabet zaharat, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă congestivă, fibrilație atrială și boala renală cronică. În pofida rezultatelor contradictorii ale studiilor de denervare renală la pacienții cu hipertensiune arterială, se atestă impactul pozitiv al procedurii asupra metabolismului glucidic, dinamica hipertrofiei ventriculare stângi și a fracției de ejeție. Există tot mai multe date despre siguranța denervării renale în boala cronică renală. În prezent, sunt în derulare diverse studii în cohorta de pacienți care implică denervarea renală.

Cuvinte-cheie: denervarea arterelor renale, hipertensiunea arterială.

Summary. Pleiotropic effects of denaging renal arteries in treatment of the resistant arterial hypertension.

Denervation of renal arteries is an innovative and forward-looking method in the treatment of resistant hypertension, which denotes widening applications. In recent years, this procedure is of interest not only as a method of further reducing blood pressure in patients who are not responding to standard antihypertensive therapy but also due to its pleiotropic effects on other syndromes and pathogenesis to which it is associated hyperactivity of the sympathetic nervous system. The article provides a synthesis of clinical trials of renal denervation with diabetes, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, atrial fibrillation and chronic kidney disease. Despite the contradictory results of renal denervation studies in patients with hypertension, the positive impact of the procedure on glucose metabolism, left ventricular hypertrophy and ejection fraction is confirmed. There is more and more data on the safety of renal denervation in chronic renal disease. Currently, there are various studies in the cohort of patients involving renal denervation.

Key words: denervation of renal arteries, arterial hypertension.

Резюме. Плейотропные эффекты денервирования ренальных артерий в артериальной гипертензии резистентная к лечению.

Денервация почечных артерий является новаторским и перспективным методом лечения резистентной гипертонической болезни. В последние годы эта процедура представляет интерес не только как метод снижения артериального давления у пациентов которые не реагируют на стандартную антигипертензивную терапию, но также из-за ее плейотропного воздействия на другие синдромы и патогенез патологии, с которыми она связана- как к примеру гиперактивность симпатической нервной системы. В статье представлен синтез клинических испытаний почечной денервации у пациентов с сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Несмотря на противоречивые результаты исследований по денервации почек у пациентов с гипертонией, подтверждается положительное влияние процедуры на метаболизм глюкозы, гипертрофию левого желудочка и фракцию выброса. Все больше данных появляются о безопасности денервации почек при хронической почечной болезни. В настоящее время существуют различные исследования в когорте пациентов с почечной денервацией.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, артериальная гипертензия.

Denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovativă și promițătoare în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente care prezintă interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arte-

riale la pacienții rezistenți la terapia standard cu antihipertensive, dar atestă de a avea un impact și asupra altor sindroame și boli a căror patogeneza este asociată cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. De-

nervarea renală ca metodă de tratament intervențional al hipertensiunii arteriale rezistente a fost introdusă în practica clinică în anul 2007. Metoda constă într-o deteriorare termică aferentă și eferentă a nervilor simpatici renali prin ablație cu radiofrecvență [1]. Astăzi în lume folosind denervarea arterelor renale sunt tratați mai mult de 5000 de pacienți, actualmente sunt înregistrate circa 150 de studii clinice în curs de desfășurare.

Timp de trei ani eficacitatea antihipertensivă a denervării arterelor renale a fost studiată într-o serie de studii Symplicity HTN [2-4]. Conform primului studiu randomizat, multicentric Symplicity HTN-1 (n = 153), după 6 și 12 luni de la denervarea arterelor tensiunea arterială (TA) a scăzut cu 25/11 și 25/15 mm Hg respectiv [2]. Într-un alt studiu randomizat Symplicity HTN-2 au fost incluși 106 pacienți: în primul grup (52 pacienți) cărora li s-a efectuat denervarea arterelor renale și al doilea (control) grup (54 pacienți) cărora li s-a administrat doar tratament medicamentos. 49/52 au finalizat studiul (94%) pacienți din grupul în care a fost efectuată denervarea arterelor renale și 51/54 (94%) pacienți din grupul de control. În grupul unu după 6 luni a fost documentată o reducere a tensiunii arteriale cu 32/12 mmHg de la o tensiune arterială medie inițială de 178/96 mmHg. În grupul doi dinamica tensiunii arteriale în comparație cu valoarea medie inițială a tensiunii arteriale nu a fost atestată. Conform ultimelor rezultate obținute în urma monitorizării pacienților din grupul de studiu Symplicity HTN-2, pe o perioadă de 3 ani s-a constatat menținerea constantă a tensiunii arteriale, ajungând la 33/14 mmHg [4].

Surprinzătoare au fost rezultatele studiului Symplicity HTN-3, în care au fost înrolați pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă care au fost împărțit în două grupe cu un coraport de 2:1. Scopul principal a fost monitorizarea dinamicii TA sistolice peste 6 luni. În primul grup a fost efectuată denervarea arterelor renale (n= 364), iar în al doilea - simulare invazivă (n = 171). În grupul de bază scăderea tensiunii arteriale a fost de 14,1±23,9 mmHg, iar în grupul de control - 11,7± 25,9mmHg, deci diferențele au fost nesemnificative din punct de vedere statistic [5]. Eșecul terapiei a fost explicat de către experți prin ablarea preponderentă a porțiunii proximale a arterelor renale, printr-un număr crescut de pacienți afro-americani incluși în studiu, de asemenea prin lipsa de experiență a operatorilor și prin studierea insuficientă a complianței inițiale a pacienților. S-a observat că, cu cât s-au aplicat mai multe zone de radiofrecvență, cu atât rezultatele procedurii au fost mai bune [6]. Studiul Symplicity HTN-3 a confirmat siguranța procedurii și a subliniat posibilele motive pentru un răspuns scăzut

la intervenție și necesitatea dezvoltării unor metode sigure pentru determinarea eficacității ablației renale [6].

În urma studiilor clinice efectuate s-a observat că denervarea arterelor renale induce nu numai scăderea valorilor tensiunii arteriale, dar, de asemenea, are un efect benefic asupra evoluției altor procese fiziopatologice cauzate de hiperactivitatea simpatică cronică.

Diabetul zaharat și rezistența crescută la insulină

Una dintre cele mai promițătoare nișe pentru utilizarea denervării arterelor renale reprezintă efectul ei asupra metabolismului carbohidraților la pacienții cu diabet zaharat și rezistență crescută la insulină. Într-un studiu realizat de Mahfoud et al (2013) a fost studiat efectul denervării arterelor renale asupra metabolismului glucozei și dinamicii tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Analiza a inclus 50 de pacienți, au fost efectuate 37 denervări renale bilaterale, 13 pacienți constituind un grup de control. S-au studiat indicatorii de glucoză, insulina, C-peptidă, hemoglobina glicozilată, testul de rezistență la insulină (evaluarea indicelui HOMA) înainte de procedură, după 1 și 3 luni. La trei luni după efectuarea denervării renale, nivelul de glucoză a scăzut de la 118±3,4 până la 108±3,8 mg/dl (p = 0,039). Indicele de insulină a scăzut de la 20,8±3,0 la 9,3±2,5 mIU/ml (p = 0,006), nivelul peptidei C de la 5,3±0,6 la 3,0±0,9 ng/ml (p = 0,002). După 3 luni, indicele HOMA a scăzut de la 6,0±0,9 la 2,4±0,8 (p = 0,001). În grupul de control nu au existat modificări semnificative ale tensiunii arteriale și markerilor metabolici. Astfel, studiul a arătat că denervarea renală nu numai că reduce tensiunea arterială, dar îmbunătățește și metabolizarea glucozei și sensibilitatea la insulină. Efectul benefic asupra metabolismului carbohidraților în urma efectuării denervării renale se explică prin reducerea activării simpatică și prin reducerea eliberării catecolaminelor și ca urmare, reducerea impactului asupra metabolismului insulenic [7].

Hipertrofia ventriculului stâng

Hipertrofia ventriculară stângă este unul dintre predictorii independenți ai mortalității cardiovasculare. Într-un studiu realizat de Brandt M.C. și co-autori (2012) au fost selectați 46 de pacienți cu hipertrofie ventriculară stângă care au beneficiat de denervarea bilaterală și 18 pacienți care au constituit grupul de control. Toți pacienții inițial, la 1 și 6 luni după denervarea renală, au efectuat ecocardiografie transtoracică. Scăderea tensiunii arteriale 1 și 6 luni după tratament a fost de 22,5/7,2 și 27,8/8,8 mmHg respectiv (p <0,001). Grosimea septului interventricular după

denervare renală a diminuat semnificativ: inițial - $14,1 \pm 1,9$ mm, 1 lună - $13,4 \pm 2,1$ mm, 6 luni - $12,5 \pm 1,4$ mm ($p = 0,007$), indicele masei ventriculului stâng a scăzut de la $112,4 \pm 33,9$ la $103,6 \pm 30,5$ și $94,9 \pm 29,8$ g/m² respectiv ($p < 0,001$). De asemenea, s-a redus timpul de relaxare izovolumetrică (inițial - $109,1 \pm 21,7$ ms după 6 luni - $85,6 \pm 24,4$ msec, $p = 0,006$), iar fracția de ejeție a crescut (de la $63,1 \pm 8,1\%$ comparativ cu $66,1 \pm 11,5\%$ la 6 luni, $p < 0,001$). În grupul de control, nu au fost notate modificări importante semnificative la parametrii enumerați anterior [8].

Într-un studiu al lui Schirmer S.H. cu co-autori (2014) s-a studiat influența denervării arterelor renale asupra valorilor tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și a masei miocardice a ventriculului stâng, precum și parametrii funcției diastolice. Denervarea arterelor renale a fost efectuată la 66 de pacienți cu hipertensiune rezistentă, rezultatele au fost evaluate la 6 luni după tratament în care s-a obținut scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice de la $172,9 \pm 3,0/92,5 \pm 2,3$ la $151,3 \pm 3,2/85,5 \pm 1,6$ mmHg ($p < 0,001$), ceea ce corespunde unei reduceri de $18,8 \pm 2,9$ mmHg. Presiunea pulsatilă a scăzut de la $81,8 \pm 2,9$ la $69,0 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,001$). Indicele masei ventriculului stâng timp de 6 luni a diminuat de la $61,5 \pm 2,0$ la $53,4 \pm 1,5$ g/m² ($p < 0,001$), coraportul E/A a crescut de la $0,84 \pm 0,04$ la $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$). Valoarea maximă a ratei de umplere precoce, E a crescut de la $66,9 \pm 2,6$ la $72,9 \pm 2,1$ cm/sec ($p = 0,013$). Având în vedere creșterea simultană E și E', raportul E/E' mediu (indicator al vitezei de umplere a ventriculului stâng) nu s-a schimbat ($10,6 \pm 0,5$ până la procedură, $10,4 \pm 0,4$ la follow-up) [9].

Rezultatele primite indică o reducere a hipertrofiei ventriculului stâng după denervarea arterelor renale, dar întrebarea rămâne: acest efect se datorează reducerii tensiunii arteriale sau se datorează efectelor pleiotrope ale denervării.

Insuficiență cardiacă cronică

Cu douăzeci de ani în urmă ideea utilizării beta-blocantelor în insuficiența cardiacă cronică a făcut un progres semnificativ în farmacoterapia conduitei pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. O încercare de a utiliza denervarea arterelor renale pentru a reduce activitatea simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică poate fi considerată o opțiune cu mari perspective în această direcție. Totodată, mulți pacienți cu insuficiență cardiacă cronică globală sunt cu hipotensiune și nu viceversa.

Într-un studiu pilot JABASN-Fyod denervarea arterelor renale a fost efectuată la 7 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (vârsta medie de 69 ani). Este important de menționat că inițial tensiunea arterială

medie a fost de $112/65$ mmHg, iar în 6 luni nu s-a atestat o tendință semnificativă de reducerea tensiunii arteriale (TA sistolică - $7,1 \pm 6,9$ mmHg, $p = 0,35$; TA diastolică - $0,6 \pm 4,0$ mmHg, $p = 0,88$). În perioada derulării studiului nu au existat episoade de hipotensiune simptomatică și de stări sincopale. Funcția renală a rămas stabilă (dinamica nivelului creatininei - $5,7 \pm 8,4$ μmol/L, $p = 0,52$, uree - $1,0 \pm 1,0$ mmol/L, $p = 0,33$). La toți pacienții scorurile testului de mers plat 6 minute au crescut semnificativ (o creștere medie de $27,1 \pm 9,7$ m). Timp de 6 luni după denervarea arterelor renale pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu au prezentat complicații. Mai mult, rezultatele studiului au demonstrat o îmbunătățire a stării generale și o creștere a toleranței la efort [10].

Boala renală cronică

Probabil că unul dintre cele mai dificile aspecte asociat perspectivei de utilizare a denervării arterelor renale este posibilitatea efectuării procedurii la pacienții cu boală renală cronică. Întrebarea este una firească - procedura va înrăutăți funcția renală atât pe seama denervării renale, cât și prin dezvoltarea nefropatiei radiopatie sau nu?

În primul rând, indicatorii funcției renale au fost evaluați în principalele studii ale Symplicity. Cu o urmărire de 3 ani a cohortei de pacienți cu simptomatologie, HTN-1 nu a prezentat o scădere semnificativă a funcției renale. După 36 luni valorile creatininei serice au constituit $99,9 \pm 35,8$ pmol/L, comparativ cu valoarea inițială $84,0 \pm 20,2$ pmol/l, Filtrația glomerulară a fost de $78,0 \pm 26,2$ vs $83,5 \pm 19,8$ ml/min/1,73 m² respectiv [3]. În mod similar, în studiul Symplicity HTN-2 nu a fost depistată o dinamică negativă a funcției renale [4, 5].

Studiul hemodinamicii renale și a funcției renale a fost efectuat de către Mahfoud F. et al (2012), care a inclus 88 pacienți ce au beneficiat de denervarea arterelor renale și 12 persoane din grupul de control. A fost atestată o diminuare a indicelui de rezistență a arterelor renale de la $0,691 \pm 0,01$ inițial la $0,674 \pm 0,01$ și $0,670 \pm 0,01$ ($p = 0,037/0,017$) la 3 și, respectiv, 6 luni. Rata filtrării glomerulare și excreția urinară de albumină după denervarea arterelor renale nu s-a modificat [10].

După cum se cunoaște, la pacienții cu insuficiență renală cronică există o scădere a fluxului sanguin renal. Răcirea adecvată în artera renală în timpul efectuării denervării arterelor renale este posibilă numai în cazul asigurării unui flux sanguin satisfăcător; dacă acest flux este insuficient, atunci există riscul de o posibilă creștere a temperaturii, ceea ce va duce la

oprirea automată a procedurii sau la deteriorarea arterei renale. În plus, la pacienții cu fracția glomerulară redusă crește semnificativ riscul unei nefropatii renalcontrastice.

Într-un alt studiu pilot, Ott C. și coautorii (2015) au demonstrat eficacitatea și siguranța denervării arterelor renale la 27 de pacienți cu boală renală cronică în stadiul III-IV. La doisprezece luni după procedură tensiunea arterială de birou a scăzut cu 18 ± 22 ($p < 0,001$)/ 8 ± 14 mmHg ($p = 0,005$), tensiunea arterială medie zilnică a fost de 9 ± 14 ($p = 0,009$)/ 4 ± 7 mmHg ($p = 0,019$), iar rata filtrației glomerulare a crescut cu $1,5 \pm 10$ ml/min/ $1,73$ m² ($p = 0,009$) [11]. În ciuda faptului că actualmente este prematur pentru a vorbi despre o ameliorare semnificativă a funcției renale pe fondalul denervării arterelor renale, datele disponibile indică în mod clar faptul că procedura este sigură, chiar și la pacienții cu boală renală cronică severă.

Fibrilația atrială

Este foarte interesantă evaluarea impactului denervării simplice în tulburările de ritm, în mod special în fibrilația atrială. În prezent, datele ce țin de influența denervării renale asupra frecvenței tulburărilor de ritm sunt extrem de limitate. În studiul sub conducerea Pokushalova E.A. et al (2012) a fost evaluată frecvența recurențelor fibrilației atriale la pacienții care au efectuat simultan izolarea venelor pulmonare și denervarea arterelor renale. 14 subiecți au fost supuși doar izolării venelor pulmonare, pe când alții 13 au suportat și denervarea renală. Rata pacienților cu fibrilație atrială recurentă în grupul cu denervare a arterelor renale + izolarea venelor pulmonare timp de 12 luni a fost mai mică în comparație cu grupul de control, cărora li s-a efectuat doar izolarea venelor pulmonare (29% vs 69%) [12].

În prezent, cercetarea în această direcție continuă. E. A. Pokushalov și Steinberg J.S. intenționează să recruteze 300 de pacienți pentru a studia recidivele fibrilației atriale. Pacienții vor fi împărțiți în două grupe în conformitate cu același principiu ca și în studiul anterior. Autorii au obiectivul de a evalua nu numai frecvența reparației fibrilației atriale, dar și dinamica tensiunii arteriale, hipertrofiei ventriculare stângi, precum și noradrenalina și peptida natriuretice cerebrală după 6 și 12 luni de la procedură [13].

Sf. Jude Medical, Paradise Recor și V2 Vessix trial este un studiu care va fi finalizat în 2021 și va include 1000 de pacienți cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă cronică, boli renale cronice, diabet zaharat și tulburări de ritm cardiac. Pe perioada studiului se va examina TA de birou, presiunea medie zi și noapte, monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale, funcția renală, starea miocardului prin ecocardiografie și RMN, modificări ale ritmului cardiac și a

tulburărilor de ritm în dinamică, metabolismul glucozei [13]. Această lucrare este extrem de promițătoare și relevantă, deoarece va permite evaluarea metodologiei per ansamblu în condițiile unei practici clinice reale și, de asemenea, compararea diferitelor sisteme de denervare renală.

Concluzii.

Ca și rezumat, merită de menționat că viitorul denervării arterelor renale este unul optimist, nu numai în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente, dar și în alte condiții care implică patogeneza hipersimpaticotoniei. Cu toate acestea, sunt necesare studii mai ample și pe termen lung care vor viza studierea prognosticului. Totodată, este necesară elaborarea tehnologiilor avansate de fabricație a cateterelor, lucru care va crește speranța pentru implementarea activă a denervării arterelor renale în următorii ani [13].

Bibliografie

- Schlaich M. P., Sobotka P. A., Krum H., Whitbourn R., Walton A., Esler M. D. et al. *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept*. Hypertension, 2009, 54(6), pp. 1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.
- Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet, 2009, 373(9671), pp. 1275-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
- Krum H., Barman N., Schlaich M. *Symplicity HTN-1 Investigators*. Results presented at EuroPCR annual meeting 2013, Paris.
- Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A., Schlaich M., Schmieder R. E., Böhm M. et al. *Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010, 376(9756), pp. 1903-1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- Kandzari D. E., Bhatt D. L., Brar S., Devireddy C. M., Esler M., Fahy M. et al. *Predictors of blood pressure response in the Symplicity HTN-3 trial*. Eur Heart J., 2015, 36(4), pp. 219-227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
- Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M. C. et al. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. Circulation, 2011, 123(18), pp. 1940-1946. doi: 10.1161/Circulation.110.991869.
- Maraj S., Patel R., Oliveros R., Sanon S., Dao T., Hur S. et al. *Potential cardiometabolic benefits of renal artery denervation in diabetics*. J. Diabetes Metab., 2012, S3:007. doi: 10.4172/2155-6156.S3-007.
- Brandt M. C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S. H., Erdmann E., Böhm M. et al. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol., 2012, 59(10), pp. 901-909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

9. Schirmer S. H., Sayed M. M., Reil J. C., Ukena C., Linz D., Kindermann M. et al. *Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation*. J Am Coll Cardiol., 2014, 63(18), pp. 1916-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.
10. Davies J. E., Manisty C. H., Petraco R., Barron A. J., Unsworth B., Mayet J. et al. *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart-failure: primary outcome from REACH-Pilot study*. Int J Cardiol., 2013, 162(3), pp. 189-192. doi: 10.1016/j.ij-card.2012.09.019.
11. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S. W., Ewen S., Ditting T. et al. *Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension*. J Hypertens., 2015, 33(6), pp. 1261-1266. doi: 10.1097/HJH.0000000000000556.
12. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Baranova V., Turov A. et al. *A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol., 2012, 60(13), pp. 1163—1170. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036.
13. Kaltenbach B., Franke J., Bertog S. C., Steinberg D. H., Hofmann I., Sievert H. *Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study*. Catheter Cardiovasc Interv., 2013, 81(2), pp. 335-339. doi: 10.1002/ccd.24557.