

Tăng huyết áp: Lịch sử và sự phát triển của các biện pháp điều trị

Nguyễn Lâm Việt, Đỗ Doãn Lợi, Nguyễn Thị Bạch Yến, Văn Đức Hạnh

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

Dịch tễ tăng huyết áp

Tăng huyết áp là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và nhập viện do bệnh lý tim mạch¹. Điều trị tăng huyết áp đã chứng minh giảm được các biến cố như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch². Năm 2010, tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp trên thế giới là khoảng 31%, trong đó 75% ở các nước thu nhập thấp hoặc trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp được kiểm soát dưới 140/90 mmHg chỉ đạt 7,7%³. Nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2017 cho thấy tỷ lệ bị tăng huyết áp ở những người từ 35 – 75 tuổi là 44,7%. Mặc dù tỷ lệ người bị tăng huyết áp cao nhưng chỉ có 44,7% được phát hiện, 30,1% được điều trị thuốc huyết áp và 7,2% kiểm soát được huyết áp mục tiêu⁴. Tại Việt Nam, nghiên cứu đầu tiên tiến hành tại miền Bắc năm 1960 cho thấy tỷ lệ bị tăng huyết áp là 1% dân số trưởng thành. Đến năm 1992, tỷ lệ bị tăng huyết áp tăng lên 11,7% dân số trưởng thành trong cả nước. Điều tra năm 2012 cho kết quả có 25,1% dân số trên 25 tuổi bị tăng huyết áp, trong số đó tỷ lệ biết bị tăng huyết áp là 48,4%, tỷ lệ được điều trị là 61,1% và tỷ lệ đạt huyết áp mục tiêu là 36,3%⁵. Dự báo tỷ lệ tăng huyết áp đi kèm với số đo vòng bụng và chỉ số khối cơ thể ở Việt Nam sẽ tiếp tục gia tăng trong những năm tới. Thống kê cho thấy cứ mỗi năm tỷ lệ tăng

huyết áp ở nam giới sẽ tăng 1,1%, con số này ở nữ giới là 0,9%⁶.

Chẩn đoán tăng huyết áp

Ngưỡng chẩn đoán tăng huyết áp được trình bày trong bảng số 1. Đo huyết áp tại phòng khám là phương pháp hay sử dụng nhất và thường quy để chẩn đoán tăng huyết áp. Các hướng dẫn quốc tế thống nhất phương pháp đo huyết áp quy chuẩn bao gồm đo ở tư thế ngồi, người bệnh nghỉ ngơi 5 phút trước khi đo, sử dụng băng đo có kích thước phù hợp với chu vi vòng cánh tay, đo huyết áp ít nhất 2 lần, mỗi lần cách nhau 1 phút, con số huyết áp là trung bình cộng của hai lần đo⁷. Để giảm bớt dao động huyết áp, các máy đo huyết áp tự động được phát triển. Huyết áp tâm thu khi đo bằng máy tự động có thể thấp hơn 5 – 10 mmHg khi đo bằng máy thường quy ngay cả khi bệnh nhân đang nói chuyện. Chính vì những lý do đó mà phương pháp đo huyết áp trong thử nghiệm SPRINT vẫn gây nhiều tranh cãi⁸.

Máy đo huyết áp lưu động được sử dụng khá phổ biến ở châu Âu và một số nơi khác trên thế giới đã cung cấp nhiều thông tin về con số huyết áp ngày và đêm, mặt khác phương pháp này cũng giúp chẩn đoán một số thể bệnh tăng huyết áp như tăng huyết áp áo choàng trắng và tăng huyết áp ẩn giấu (tăng

huyết áp mặt nạ). Các thông tin về trị số huyết áp trung bình trong 24 giờ, huyết áp trung bình ban đêm, huyết áp trung bình ban ngày cũng gợi ý tiên lượng biến cố tim mạch như tử vong tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân tốt hơn trị số huyết áp đo tại phòng khám⁹.

Mục tiêu điều trị tăng huyết áp

Hiện tại có nhiều tranh luận khác nhau về mục tiêu điều trị tăng huyết áp. Trong khi Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hội Tim mạch Hoa Kỳ khuyến cáo mức huyết áp mục tiêu là <130/80 mmHg đối với tất cả các bệnh nhân tăng huyết áp¹⁰ thì Hội Tim mạch châu Âu khuyến cáo huyết áp mục tiêu <140/90 mmHg cho tất cả các bệnh nhân, tuy nhiên nếu dung nạp tốt thì huyết áp mục tiêu nên duy trì <130/80 mmHg cho hầu hết bệnh nhân. Ở những bệnh nhân <65 tuổi, huyết áp tâm thu mục tiêu cho hầu hết các trường hợp nên từ 120-129 mmHg. Ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, nên duy trì huyết áp tâm thu mục tiêu từ 130 – 139 mmHg. Đối với huyết áp tâm trương mục tiêu, hội Tim mạch châu Âu cũng khuyến cáo huyết áp tâm trương nên <80 mmHg cho hầu hết bệnh nhân nếu dung nạp được nhưng không nên thấp hơn dưới 70 mmHg¹³.

Các phương pháp và các thuốc điều trị tăng huyết áp *Dinh dưỡng*

Một trong những nghiên cứu đầu tiên chứng minh chế độ ăn có thể giúp giảm biến cố tim mạch ở người bệnh tăng huyết áp là nghiên cứu của Kempner năm 1948. Nghiên cứu cho thấy khi sử dụng 20 g protein, 5 g chất béo và <200 mg muối mỗi ngày sẽ giúp giảm cân nặng, giảm tỷ lệ suy tim ở những người bị tăng huyết áp¹¹. Chủ đề dinh dưỡng liên quan chặt chẽ tới tăng huyết áp được quan tâm là muối. Chế độ ăn nhiều muối làm tăng nồng độ natri và calcium nội bào và làm tăng sức cản mạch máu ngoại biên. Chế độ ăn giảm muối được chứng minh là một phương pháp kinh tế-hiệu quả và an

toàn giúp giảm tỷ lệ mắc tăng huyết áp và giảm biến cố tim mạch¹². Hội Tim mạch châu Âu năm 2018 nhấn mạnh nên sử dụng <5 g muối mỗi ngày (khuyến cáo loại I, mức độ bằng chứng A), nên tăng cường ăn rau, hoa quả tươi, cá, các loại hạt, acid béo không bão hoà; mặt khác nên ăn ít thịt đỏ (khuyến cáo loại I, mức độ bằng chứng A)¹³.

Hệ thần kinh giao cảm

Vai trò của hệ thần kinh giao cảm, đặc biệt vai trò của thần kinh giao cảm thận đối với hiện tượng tăng huyết áp được chứng minh từ những năm 1889. Ban đầu các bác sỹ cố gắng phát triển các phương pháp phẫu thuật nhằm cắt trương lực thần kinh giao cảm thận để giảm huyết áp¹⁴. Sau đó kỹ thuật được phát triển để cắt thần kinh giao cảm của các cơ quan nội tạng năm 1953. Tuy nhiên, các phẫu thuật này có nguy cơ tử vong cao, nhiều tác dụng phụ, nguy cơ tái nhập viện cao do hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, rối loạn cương dương và rối loạn cơ tròn¹⁵. Ngày nay ứng dụng sự hiểu biết về thần kinh giao cảm trên tăng huyết áp giúp phát triển các kỹ thuật tác động chọn lọc hơn và ít xâm lấn hơn¹⁶.

Sự phát triển của các thuốc lợi tiểu

Xuất phát từ quan sát những bệnh nhân giang mai được điều trị bằng thuốc merbaphen có số lượng nước tiểu nhiều hơn, thuốc này được bí mật áp dụng điều trị và mang lại hiệu quả lợi tiểu bất ngờ ở bệnh nhân tăng huyết áp¹⁷. Sau đó các thuốc lợi tiểu được phát triển, các thuốc lợi tiểu ức chế carboxy anhydrase như acetazolamide, chlorothiazide, furosemide, lợi tiểu giữ kali như amiloride và spironolactone... lần lượt ra đời sau đó.

Các thuốc rauwolfia

Ứng dụng về sự hiểu biết giảm trương lực giao cảm dẫn tới giảm huyết áp. Người ta chiết tách rauwolfia alkaloids từ rễ cây Apocynaceae rauwolfia serpentina-bentham ở Ấn Độ để điều trị tăng huyết áp. Sau đó lần lượt reserpine, guanethidine và alpha-methyldopa ra đời. Alpha methyldopa được chứng

minh ức chế dopamine decarboxylase để giảm bớt trương lực giao cảm nhờ ức chế hình thành noradrenalin¹⁸. Các thuốc ức chế thần kinh giao cảm chẹn thụ thể alpha được phát hiện tiếp theo gồm phentolamine, phenoxibenzalin và prazosin.

Thuốc chẹn beta giao cảm

Thuốc chẹn beta giao cảm đầu tiên được giới thiệu là dichloriso-proteronol năm 1958 nhưng không được áp dụng lâm sàng. Các hợp chất phát hiện sau đó như pronenolol được giới thiệu ở Anh và được phát triển thành propranolol năm 1965. Đây là dấu ấn đầu tiên trong sự phát triển của các thuốc chẹn beta giao cảm, tiếp đó là sự ra đời của nhiều thuốc ức chế chọn lọc trên beta 1.

Thuốc ức chế hệ renin-angiotensin

Các quan sát từ năm 1898 cho thấy các chất chiết tách từ thận thỏ sau đó tiêm vào thỏ gây tăng huyết áp. Năm 1958, Franz Gross nêu ra mối liên quan giữa hệ renin-angiotensin với tăng huyết áp. Hợp chất ức chế men chuyển đầu tiên được phát hiện là teprotide được phát hiện từ nọc rắn. Captopril là thuốc ức chế men chuyển đường uống đầu tiên được áp dụng, sau đó thuốc đối kháng thụ thể angiotensin đầu tiên là losartan được ra đời năm 1995.

Thuốc chẹn kênh canxi

Thuốc chẹn kênh calcium được phát hiện đầu tiên ở Đức năm 1960. Verapamil sau đó được phát minh và ứng dụng. Các thuốc chẹn kênh calcium loại dihydropyridine được ứng dụng rộng rãi trong điều trị tăng huyết áp như nifedipin, nisodipine, amlodipine... lần lượt ra đời và ứng dụng trên lâm sàng.

Chiến lược điều trị tăng huyết áp bằng thuốc

Đối với hội Tim mạch Hoa Kỳ, thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh calcium, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II là những thuốc được khuyến cáo trong khởi đầu điều trị liệu pháp một thuốc ở bệnh nhân tăng huyết áp¹⁰. Hội Tim mạch Châu Âu vẫn khuyến cáo

ngoài các thuốc trên thì thuốc chẹn beta giao cảm vẫn là một những thuốc khởi đầu điều trị¹³. Thuốc lợi tiểu nên được ưu tiên hơn cho các bệnh nhân suy tim. Thuốc chẹn kênh calcium được ưu tiên hơn trong dự phòng đột quy nhưng không nên chỉ định cho các bệnh nhân suy tim. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ưu thế hơn so với thuốc chẹn kênh calcium trong dự phòng biến cố suy thận nhưng lại kém hơn trong dự phòng đột quy. Thuốc chẹn beta giao cảm mặc dù có nhiều tranh cãi trong khởi trị và có tác dụng kém trong giảm biến cố tim mạch, giảm tử vong, đột quy khi so sánh với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nhưng lại có ưu điểm trong trường hợp tăng huyết áp kèm suy tim, sau nhồi máu cơ tim, bệnh lý động mạch chủ, rung nhĩ và phụ nữ có thai (bảng 2)¹⁹.

Các loại thuốc có thể kết hợp với nhau để mang lại tác dụng hiệp đồng và giảm tác dụng phụ (hình 1).

Điều trị tăng huyết áp kháng trị

Tăng huyết áp kháng trị được định nghĩa là tình trạng không đáp ứng điều trị với liều tối đa của 3 loại thuốc hạ áp, trong đó đã có cả một thuốc lợi tiểu. Chưa rõ tỷ lệ thực tế của tăng huyết áp kháng trị nhưng có khoảng 5 – 15% bệnh nhân biểu hiện rõ ràng của tăng huyết áp kháng trị²⁰. Liệu pháp điều trị chuẩn của tăng huyết áp kháng trị bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh calcium. Các dữ liệu công bố gần đây cho thấy spironolactone là một thuốc có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp kháng trị khi so sánh với bisoprolol và doxazasin²¹.

Các biện pháp can thiệp điều trị tăng huyết áp Triệt đốt thần kinh giao cảm thận bằng ống thông (catheter-based renal denervation)

Triệt đốt thần kinh giao cảm thận bằng ống thông là một thủ thuật an toàn và ít xâm lấn cho các bệnh nhân tăng huyết áp khó kiểm soát. Thủ thuật

được chứng minh giảm hoạt động giao cảm của thận và thần kinh trung ương. Một số thử nghiệm quan sát cũng như các dữ liệu số bộ quốc tế cũng được công bố. Tuy nhiên, kết quả sau 6 tháng điều trị trong thử nghiệm HTN-3 cho thấy nhóm bệnh nhân làm thủ thuật triệt đốt thần kinh giao cảm thận bằng ống thông không tốt hơn so với nhóm chứng. Có nhiều lý giải cho kết quả như có nhiều yếu tố nhiễu đi kèm bao gồm lựa chọn bệnh nhân, kinh nghiệm thủ thuật và cách thức tiến hành thủ thuật không đồng nhất²². Ngược lại, DENER-HTN là thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng cho thấy sự ưu điểm của nhóm bệnh nhân được triệt đốt thần kinh giao cảm thận kèm thuốc so với nhóm bệnh nhân chỉ dùng thuốc đơn thuần. Nhiều thử nghiệm đang được tiến hành tại Mỹ, châu Âu, Nhật và Australia sẽ cho kết quả trong tương lai²³.

Kích thích baroreceptor động mạch cảnh (Carotid baroreceptor stimulation)

Một số thử nghiệm đã và đang được tiến hành bằng hệ thống Rheos (CVRx, Minneapolis, MN) trên bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị cho kết quả bước đầu khá khả quan như hiệu quả kiểm soát huyết áp ổn định trong thời gian theo dõi nhưng không có tác dụng phụ đáng kể. Tuy nhiên, một số hạn chế của các thử nghiệm cũng được nêu ra bao gồm: thiếu các dữ liệu về huyết áp 24 giờ, thiếu nhóm so sánh và thiếu dự kiến về tuân thủ thuốc uống²⁴.

Cầu nối động - tĩnh mạch đùi (Central iliac arteriovenous anastomosis)

Cầu nối động - tĩnh mạch đùi sử dụng bộ nối động - tĩnh mạch ROX (ROX Medical, San Clemente, CA, USA) là một thiết bị Stent nhớ hình để duy trì dòng chảy và áp lực. Thiết bị này được can thiệp qua da giữa động mạch và tĩnh mạch đùi ngoài (external iliac vein and artery) và tạo dòng shunt động tĩnh mạch có lưu lượng khoảng 800 – 1200ml/phút. Một số thử nghiệm đã công bố kết quả khá khả quan

sau 12 tháng trên một số lượng bệnh nhân nhỏ gồm các tiêu chí số đo huyết áp tại phòng khám và huyết áp 24 giờ. Tuy nhiên nhược điểm của nghiên cứu ngoài cỡ mẫu nhỏ thì thử nghiệm cũng không có nhóm so sánh²⁵.

Khuyếch đại phản xạ baroreflex động mạch cảnh bằng can thiệp nội mạch (endovascular baroreflex amplification)

Thử nghiệm CALM là thử nghiệm đầu tiên trên 31 bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị ở Mỹ và châu Âu để đánh giá hiệu quả và an toàn của thiết bị MobiusHD (Vascular Dynamics, Inc.). Đây là một Stent động mạch cảnh giúp tăng thụ động sức căng mạch đập và giảm huyết áp bằng tăng hoạt động của baroreceptor động mạch cảnh và tăng ức chế hệ thần kinh giao cảm. Kết quả của nghiên cứu cho thấy có sự giảm huyết áp tại phòng khám và giảm huyết áp 24 giờ khá hiệu quả. Cỡ mẫu nhỏ, không có nhóm so sánh cũng là hạn chế lớn của thử nghiệm này²⁶.

Kết luận

Tăng huyết áp ảnh hưởng tới tử vong và bệnh tật hàng đầu trong các bệnh lý tim mạch. Mặc dù có nhiều tranh cãi trong con số huyết áp mục tiêu cũng như các nhóm thuốc được lựa chọn ban đầu trong điều trị, nhưng các khó khăn nhất trong điều trị vẫn là sự tuân thủ của người bệnh. Điều trị bằng thuốc để người bệnh dung nạp thuốc tốt nhất và có hiệu quả lớn nhất vẫn là một thách thức thực sự với bác sỹ thực hành. Cá thể hoá điều trị cần được áp dụng đối với bệnh nhân đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi, đa bệnh lý phối hợp. Các biện pháp điều trị tăng huyết áp bằng can thiệp qua da hứa hẹn là một chân trời mới giúp quản lý tốt hơn, mang lại lợi ích nhiều hơn cũng như chất lượng cuộc sống tốt hơn cho người bệnh. Chúng ta cần nhiều thử nghiệm đặc biệt là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng để hiểu thêm về hiệu quả các phương pháp điều trị mới.

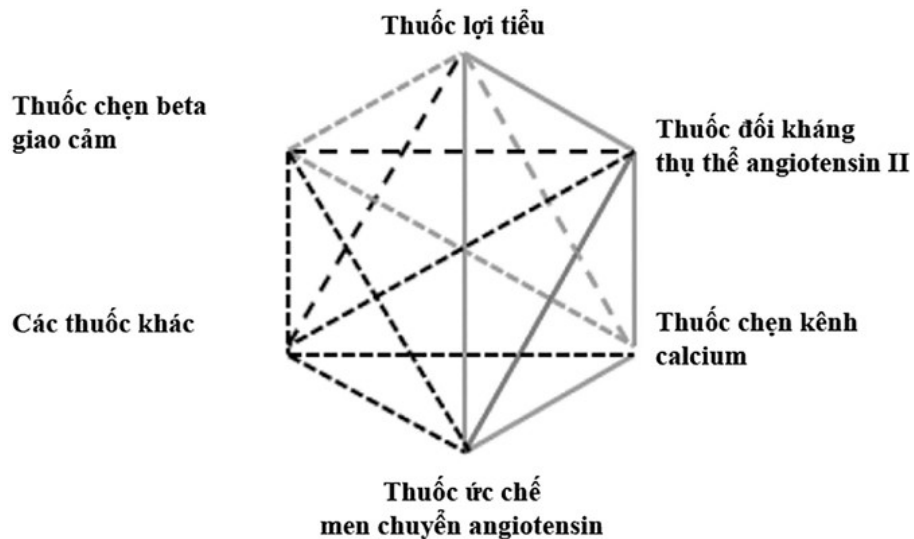
Bảng 1. Định nghĩa tăng huyết áp theo Hội Tim mạch Châu Âu 2018

Phân loại	Huyết áp tâm thu (mmHg)		Huyết áp tâm trương (mmHg)
Tối ưu	<120	Và	< 80
Bình thường	120 - 129	Và/hoặc	80 - 84
Bình thường cao	130 - 139	Và/hoặc	85 - 89
Tăng huyết áp độ 1	140 - 159	Và/hoặc	90-99
Tăng huyết áp độ 2	160 - 179	Và/hoặc	100 - 109
Tăng huyết áp độ 3	≥ 180	Và/hoặc	≥ 110
Tăng huyết áp tâm thu đơn độc	≥ 140	Và	< 90

Bảng 2. Sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp dựa vào chống chỉ định và chỉ định ưu tiên

Nhóm thuốc	Chống chỉ định	Chỉ định ưu tiên
Lợi tiểu	Tuyệt đối: Gout Tương đối: hội chứng chuyển hoá, kém dung nạp glucose, có thai, tăng calcium máu, giảm kali máu	Suy tim Tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở người cao tuổi
Chẹn kênh calcium	Tuyệt đối: block nhĩ thất, rối loạn cương dương nặng, suy tim (verapamil, diltiazem) Tương đối: nhịp tim nhanh, suy tim (dihydropyridines)	Dày thất trái Xơ vữa động mạch không triệu chứng Đau thắt ngực ổn định Tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở người già Hội chứng chuyển hoá Có thai
Thuốc ức chế men chuyển angiotensin	Tuyệt đối: có thai, phù mạch, tăng kali máu, hẹp động mạch thận hai bên	Dày thất trái Xơ vữa động mạch không triệu chứng Microalbumin niệu Suy thận Tiền sử nhồi máu cơ tim Suy tim Rung nhĩ (phòng ngừa) Suy thận giai đoạn cuối Bệnh động mạch ngoại biên Hội chứng chuyển hoá Đái tháo đường

Đối kháng thụ thể angiotensin II	Tuyệt đối: phụ nữ có thai, tăng kali máu, hẹp động mạch thận hai bên	Dày thất trái Microalbumin niệu Suy thận Tiền sử nhồi máu cơ tim Suy tim Rung nhĩ (phòng ngừa) Suy thận giai đoạn cuối Hội chứng chuyển hoá Đái tháo đường
Lợi tiểu giữ kali	Tuyệt đối: suy thận có mức lọc cầu thận <30 ml/phút, tăng kali máu	Tăng huyết áp kháng trị Suy tim Rung nhĩ (phòng ngừa)
Chẹn beta giao cảm	Tuyệt đối: hen phế quản, bloc nhĩ thất cấp 2 và 3 Tương đối: hội chứng chuyển hoá, rối loạn dung nạp glucose, vận động viên, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Tiền sử nhồi máu cơ tim Đau thắt ngực ổn định Suy tim Phình động mạch chủ Rung nhĩ Có thai



Hình 1. Phối hợp thuốc trong điều trị tăng huyết áp

Lưu ý quan trọng trong hình vẽ như sau:

- Nét xanh liền: ưu tiên kết hợp
- Nét đen đứt đoạn: có thể kết hợp
- Nét xanh đứt đoạn: có lợi khi kết hợp
- Nét đỏ: chống chỉ định kết hợp

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization (2013)** A global brief on hypertension -World Health Day 2013.
2. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al (2002)** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903–1913.
3. **Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al (2016)** Global disparities of hypertension prevalence and control-global disparities of hypertension prevalence and control a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 134:441–450.
4. **Lu J, Lu Y, Wang X, et al (2017)**. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet*. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32478-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32478-9).
5. **PT Son, NN Quang, NL Viet, PG Khai, et al (2012)**. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Vietnam - results from a national survey. *Journal of Human Hypertension* volume 26, 268-280.
6. **Nguyen QN, Pham ST, Stig Wal, et al (2012)**. Time trend in blood pressure, body mass index and smoking in Vietnamese population: a meta-analysis from multiple cross-sectional surveys. *Plos one* 7(8): e42825.
7. **Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al (2014)** European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 32:1359–1366.
8. **Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G (2016)** Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: Implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* 67:808–812.
9. **Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al (2018)** Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 378:1509–1520.
10. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al (2017)**. 2017 ACC/AHA, AAPA, ABC/ACPM, AGS/ APhA/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JACC* Vol 71, No 19:e127-248.
11. **Kempner W (1948)** Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 4:545–577.
12. **Center for Disease Control (2010)** Centers for disease control and prevention morbidity and mortality weekly report. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 59(24):746–749.
13. **Williams B, Mancia G, Spiering W, et al (2018)**. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
14. **Sen S (1936)** Some observations on decapsulation and denervation of the kidney. *Br J Urol* 8:319–328
15. **Smithwick RH, Thompson JE (1953)** Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 152:1501–1504.
16. **Böhm M, Linz D, Ukena C et al (2014)** Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res* 115:400–409.

17. **Vogl A (1950)** The discovery of the organic mercurial diuretics. *Am Heart J* 39:881–883.
18. **Day M, Rand M (1963)** A hypothesis for the mode of action of alpha-methyldopa in relieving hypertension. *J Pharm Pharmacol* 15:221–224.
19. **Wolf M, Ewen S, Mafoud F, et al (2018)**. Hypertension: history and development of established and novel treatments. *Clinical Research in Cardiology* (2018) 107 (Suppl 2):S16–S29.
20. **Calhoun D, Jones D, Textor S et al (2008)** 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* 117:e510–e526.
21. **Williams B, Macdonald TM, Morant S et al (2015)** Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386:2059–2068.
22. **Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW et al (2014)** A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370:1393–1401.
23. **Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al (2015)** Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385:1957–1965.
24. **Ewen S, Böhm M, Mahfoud F (2017)** Long-term follow-up of baroreflex activation therapy in resistant hypertension: Another piece of the puzzle? *Hypertension* 69:782–784.
25. **Lobo MD, Ott C, Sobotka PA et al (2017)** Central iliac arteriovenous anastomosis for uncontrolled hypertension: one-year results from the ROX CONTROL HTN Trial. *Hypertens (Dallas. Tex 1979)* 70:1099–1105.
26. **Spiering W, Williams B, Van der Heyden J et al (2017)** Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 390:2655–2661.