

# Anti-reninterapi har gjort hypertensiv njursvikt till en raritet

**Bland alla storartade medicinska framsteg under 1900-talet måste blodtrycksbehandlingen rankas högt. Renin, som upptäcktes i Sverige för 100 år sedan, är idag mer aktuellt än någonsin för dess effekt på njurarnas barostatiska funktion och i behandlingen av högt blodtryck. Läkemedel som interfererar med renin-angiotensinsystemets tryckhöjande effekter, s k anti-reninterapi, används idag flitigt i hypertonibehandlingen och har visats vara lika effektiva som traditionell behandling.**

**Idag behandlas hypertoni så effektivt att progressiv njursvikt till följd av hypertensiv nefroskleros är en raritet i svensk sjukvård. Anti-reninterapi används idag också vid hjärtsjukdomar, diabetes och endotel-sjukdomar som arterioskleros.**

Vid Svenska Läkaresällskapets riksstämman 1998 arrangerades symposiet »Njure och hypertoni» av Svensk njurmedicinsk förening med Mattias Aurell som moderator. Symposiet inriktades mot etiologiska aspekter och behandlingsresultat vid primär hypertoni, med betoning på renin-angiotensinsystemets roll för njurarnas barostatiska funktion.

Robert Tigerstedts och Per Gustaf Bergmans upptäckt av reninsystemet är en av de största och viktigaste medicinska upptäckterna i Sverige. De visade i en experimentell studie att ett njur-extrakt höjde blodtrycket genom att öka kärllonus [1]. Upptäckten visade inte bara att njurarna har en barostatisk funktion utan också att de är endokrint aktiva organ.

Detta demonstrerades drygt 60 år senare av de framstående hypertoni-forskarna Laragh, Davis och Genest, när de oberoende av varandra visade att angiotensin var ett reglerande hormon för njurarnas aldosteronsekretion. Den därigenom beskrivna renin-aldosteron-

axeln var en central och viktig upptäckt som starkt har bidragit till utvecklingen av modern hypertoni-forskning.

Kartläggningen av renin-angiotensinsystemet klargjorde att njurarna spelar en viktig roll i blodtryckskontrollen. Det finns dock en rad andra sätt för njurarna att påverka blodtrycket. Ett förhöjt blodtryck leder också i sig till såväl förändringar i njurfunktionen som njurskador.

## FYSIOLOGISKA ASPEKTER

Etablerad primär hypertoni kännetecknas av en generell förhöjd perifer kärilresistans; det är ett av de få fakta som det råder enighet om inom hypertoni-forskningen. När det gäller hur denna förhöjda kärilresistans uppstår råder det delade meningar. En del av forskarvärlden anser att den förhöjda resistansen uppkommer av att organismen har en centralnervös hyperaktivitet, vilken via olika neurohormonella mekanismer leder till ökad kärilresistans, omvandling av de perifera resistanskärlen och hypertoni [2].

Mot detta hävdar en annan skola att den primära förändringen ligger i njurarnas oförmåga, medfödd eller förvärvad, att rätt balansera utsöndringen av salt och vatten och därmed reglera plasmavolymen. Detta leder till vätskerekretion, förhöjd hjärtminutvolym, förhöjt blodtryck och förhöjd perifer kärilresistans [3].

## Teorierna behöver inte motsäga varandra

Även om debatten ofta är tämligen polariserad motsäger inte de två huvudteorierna varandra. Genesen till primär hypertoni är säkerligen multifaktoriell, och det förhöjda blodtrycket är resultatet av en rad olika interagerande faktorer. Njurarna är viktiga som de unika organ som reglerar plasmavolymen. Genom renin-angiotensinsystemet och andra hormonella system deltar de i den endokrina blodtrycksregleringen. Njurarna är också ett betydande motståndselement i systemcirkulationen.

Deras funktion påverkas även av de centralt utlösta nervösa och hormonella impulserna, vilka genom njurarna på-

verkar salt- och vattenutsöndringen (Figur 1).

## Vilka bevis finns?

Finns det några djurexperimentella bevis för att njurarna är viktiga för utveckling av primär hypertoni? Ett av de oftast citerade bevisen kommer från studier av njurtransplantation [4]. I genetiskt inavlade rättstammar kan man korstransplantera njurar utan att immun-suppression måste ges. En njure kan på så sätt överföras från en genetiskt hypertensiv råtta till en normotensiv råtta, och omvänt. Det tidigare normotensiva djuret får snabbt hypertoni och det hypertensiva får normalt blodtryck. Hy-



**Professor Robert Tigerstedt** vid tiden för upptäckten av renin. Porträttet, som målades omkring sekelskiftet av Albert Edelfeldt, hänger i fysiologiska institutionens föreläsningssal på Karolinska institutet.

## Författare

GÖRAN BERGSTRÖM

docent, leg läkare, avdelningen för fysiologi, institutionen för fysiologi och farmakologi, Göteborgs universitet

HANS HERLITZ

docent, överläkare, avdelningen för njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

ANDERS HIMMELMANN

docent, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

SUSANNE LJUNGMAN

docent, överläkare, avdelningen för njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

MATTIAS AURELL

professor, överläkare, avdelningen för njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

pertonin följer njurarna och inte rätten!

Sådana försök visar att njurarna är viktiga organ för blodtrycksregleringen, men det är diskutabelt om de bevisar att orsaken till primär hypertoni sitter i njurarna. Njurarna i det första fallet tas från en hypertensiv råtta hos vilken njurarna kan ha skadats av det förhöjda blodtrycket. När en sådan njure sätts in i ett normotensivt djur kommer den att verka för att höja blodtrycket.

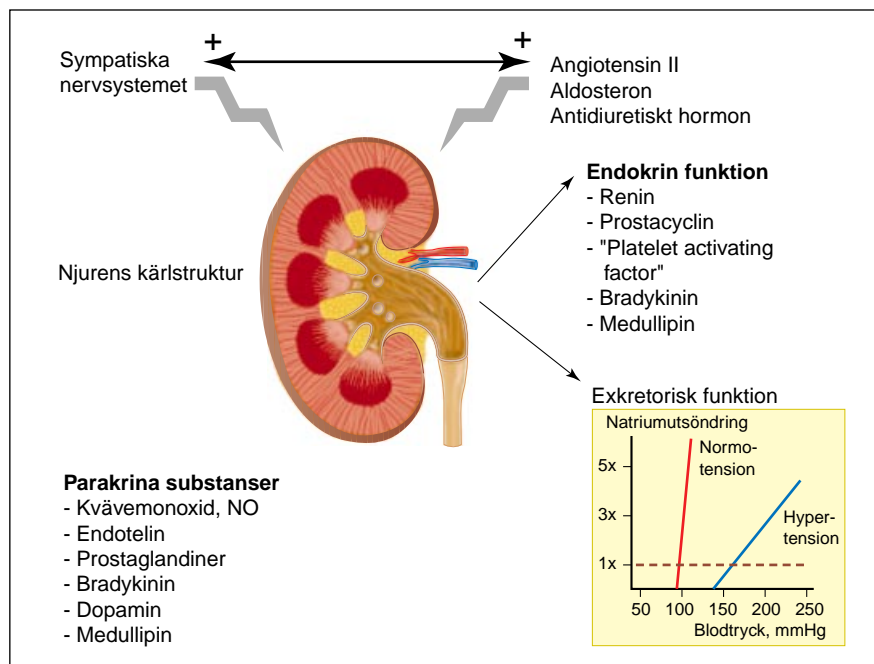
Det är alltså fortfarande svårt att avgöra vad som är »hönan» och vad som är »ägget». Orsakar njurarna hypertoni eller höjer de blodtrycket på grund av att de är skadade? Det slutgiltiga beviset för att njurarna är orsak till primär hypertoni saknas därför fortfarande.

### Njurarna som endokrint organ

Förutom den volymreglerande förmågan kan njurarna frisätta ett flertal hormoner med uttalade effekter på blodtrycket, exempelvis renin, prostaglandin, tromboxan och bradykinin (Figur 1). Renin-angiotensinsystemet är det mest välstuderade och har befunnits vara av stor vikt för såväl vätskebalans som blodtrycksnivå.

De fysiologiska effekterna av angiotensin II förmedlas hos den vuxna individen av AT-1-receptorn. AT-2-receptorn anses vara aktiv huvudsakligen under embryonal utveckling, där den kan leda till hämmad celltillväxt och apoptos. Data tyder på att AT-2-receptorn kan aktiveras vid kärl- och intimaskador. AT-2-receptorn kan ha gynnsam effekt vid dessa skador genom att hämma celltillväxten.

Även från humanstudier finns data från njurtransplantationer som talar för att orsaken till hypertoni kan sitta i njurarna. Curtis och medarbetare [4] note-



fecker till AT-1-receptorn. AT-2-receptorn anses vara aktiv huvudsakligen under embryonal utveckling, där den kan leda till hämmad celltillväxt och apoptos. Data tyder på att AT-2-receptorn kan aktiveras vid kärl- och intimaskador. AT-2-receptorn kan ha gynnsam effekt vid dessa skador genom att hämma celltillväxten.

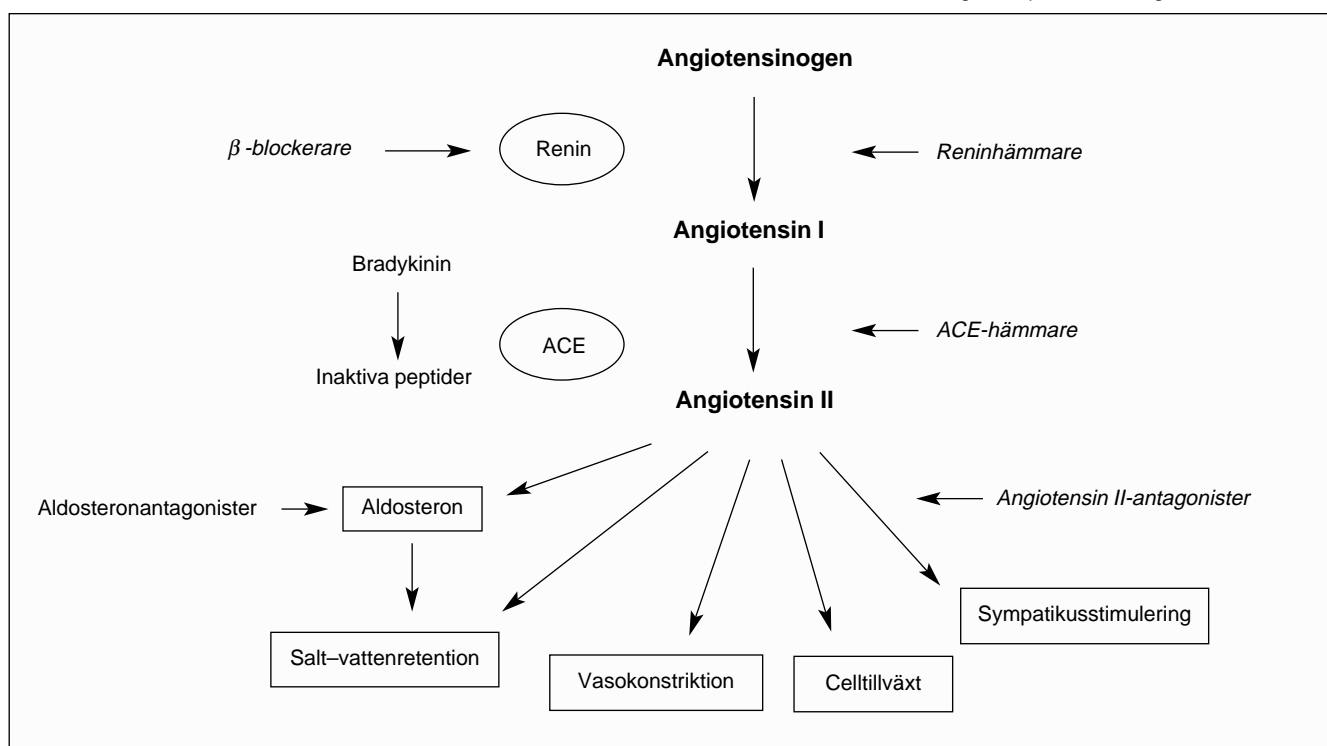
### HUMANSTUDIER

Även från humanstudier finns data från njurtransplantationer som talar för att orsaken till hypertoni kan sitta i njurarna. Curtis och medarbetare [4] note-

**Figur 1.** Njurarna kan på flera sätt delta i blodtrycksregleringen. Förutom sin välkända exokrina funktion (utsöndring av salt och vatten) har njurarna också en betydande endokrin funktion. En rad mekanismer verkar också lokalt inom njurarna. Njurarnas roll som barostat bestäms av det integrerade svaret från alla dessa interagerande system.

DATAGRAFIK: PIROSKA VON GEGERFELT

**Figur 2.** Renin-angiotensin-aldosteronsystemets centrala betydelse för blodtrycksregleringen framgår av de många läkemedel som utövar sina effekter genom att blockera på olika nivåer i systemet. Läkemedlen interfererar på olika sätt med de många blodtryckshöjande egenskaperna hos angiotensin II.



**ANNONS**

rade att hypertoni inte återkom efter njurtransplantation hos några svarta män som utvecklade terminal njursvikt till följd av primär hypertoni och nefroskleros.

Guidi och medarbetare [5] kunde senare visa att förekomsten av hypertoni hos patienter som genomgått njurtransplantation är relaterad till ärftliga faktorer i donatorfamiljen. Om donatornjurarna kom från en familj med hypertoni löpte mottagaren större risk att utveckla högt blodtryck än om njurarna kom från en familj utan hypertoni.

### Mekanismer

De två mekanismer i njurarna som leder till förhöjt blodtryck är rubbad salt-vattenbalans och en obalans mellan intrarenala kärilkontraherande och vasodilaterande faktorer (Figur 1). En ändring i njurarnas tryck-natriureskurva kan vara en viktig mekanism. Ökad renal vasokonstriktion har också beskrivits som ett tidigt fynd vid hypertoni. Dessa två interagerar och leder till förstärkt blodtryckseffekt.

Nyupptäckt, obehandlad hypertoni kännetecknas av förhöjd njurkärlsresistans och sänkt njurbloodflöde, medan glomerulusfiltrationen i regel är väl bibehållen. Filtrationsfraktionen är därmed ökad. Detta kan förklaras av en aktivering av renin-angiotensinsystemet med konstriktion av den efferenta arteriolen. Då ökar också den tubulära reabsorptionen av natrium, och resultatet blir ökad renal vasokonstriktion och försämrade natriumutsöndring.

Patienter med primär hypertoni anses ha en alltför hög angiotensin II-bildning i relation till sitt natriumintag [6]. Detta kan mycket väl vara den centrala rubbning som orsakar hypertoni. Intressant nog normaliserar ACE-hämmarna denna rubbning, vilket också pekar mot renin-angiotensinsystemets centrala roll.

Undersökningar från Göteborg [7] har visat att patienter med etablerad hypertoni, borderline-hypertoniker och normotensiva individer med hereditet för hypertoni har en ökad känslighet i njurkärlsbädden för infunderat angiotensin II i låga doser. Trots normala koncentrationer av angiotensin II i plasma kan alltså en ökad effekt av angiotensin II via t ex en ökad receptorkänslighet spela en roll.

### Överaktivitet i sympatiska nervsystemet

Ytterligare en mekanism som leder till renal vasokonstriktion och försämrade natriumutsöndring är överaktivitet i sympatiska nervsystemet. Ésler och medarbetare [8] har i ett flertal undersökningar studerat noradrenalinfrisättning från enskilda organ som ett mått på

sympatisk nervaktivitet. De visade att den totala noradrenalinfrisättningen i kroppen är förhöjd vid hypertoni. Denna ökning härrör huvudsakligen från hjärta och njurar, och denna ökade regionala sympatikusaktivitet var mest uttalad hos yngre hypertoniker.

### Intrikat balans

Det förefaller alltså som om renal vasokonstriktion och natriumretention är viktiga faktorer vid uppkomsten av hypertoni. Njurkärlstonus bestäms genom en intrikat balans mellan vasodilaterande och vasokonstringerande system, och rubbningar i denna jämvikt är det avgörande. Det har visat sig att endotellet är en viktig reglerare av kärilstonus genom samtidig produktion av kraftigt vasokonstringerande substanser som tromboxan och endotelin samt vasodilaterande substanser som prostacyclin och kvävemonoxid (NO). En obalans mellan dessa faktorer ger kraftiga utslag i kärilstonus.

Dessutom finns det undersökningar som visar att minskad aktivitet i andra kända vasodilaterande natriuretiska system, dopamin- och kallikrein-kininsystemet, också kan bidra till denna obalans.

### ANTI-RENINTERAPI Blockering på olika nivå

Den centrala betydelse som renin-angiotensin-aldosteronsystemet tillmätts för blodtrycksregleringen framgår inte minst av den framgång de många läkemedel haft som utövar sina effekter genom att blockera på olika nivåer i systemet (Figur 2). Specifika reninhämmare har tyvärr inte utvecklats på grund av problem med biologisk tillgänglighet och effektivitet [9]. Betablockerare utövar, åtminstone delvis, sina effekter genom att hämma frisättningen av renin från njurarna. Aldosteronantagonister hämmar effekterna av aldosteron, som därigenom har natriuretisk effekt.

### ACE-hämmare

De läkemedel som oftast sammankopplas med renin-angiotensin-aldosteronsystemet är ACE-hämmarna. Dessa läkemedel hämmar »angiotensin converting enzyme» (ACE), som medverkar både vid omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II och i nedbrytningen av endogena vasodilaterande bradykinin till inaktiva peptider. En blockering av enzymet ACE kommer därför att leda till sänkta nivåer av angiotensin II och höjda nivåer av bradykinin. Många av de positiva effekter som sammankopplats med ACE-hämmarna har delvis förklarats med deras hämmande effekt på nedbrytningen av

bradykinin. ACE-hämmare vid hypertoni ger inte bara blodtryckssänkning utan också regress av vänsterkammarehypertrofi, antiaterogena effekter, förbättrad endotelcellsfunction, hämmande trombocyttaggregation, förbättrad kardiell syrgasbalans samt minskad renal funktionsförlust [9].

En av de viktigaste effekterna av ACE-hämmarbehandling är den minskade mortaliteten vid hjärtsvikt. Det har framhållits att motsvarande dokumentation saknats vid hypertoni-behandling, men under 1998 presenterades två prospektiva interventionsstudier, Captopril Prevention Project (CAPPP) och United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), som visar att ACE-hämmare är lika värdefulla som konventionell behandling vid hypertoni [10, 11].

### Angiotensin II-antagonister

Den mer specifika blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som åstadkoms med en angiotensin II-antagonist medför inte någon ackumulering av bradykinin och andra vasoaktiva peptider. Detta kan vara förklaringen till att man inte ser någon ökad frekvens av hosta vid användning av angiotensin II-antagonister [9].

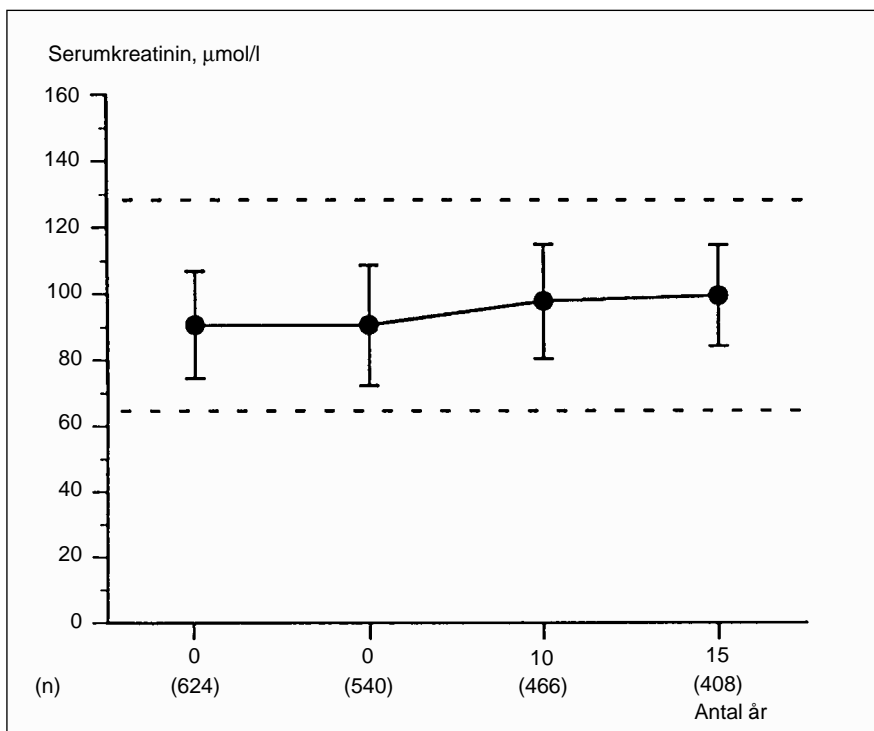
Under 1990-talet har ett flertal angiotensin II-antagonister utvecklats. De är lika effektiva blodtryckssänkare som andra antihypertensiva läkemedel, men har betydligt lägre frekvens av biverkningar.

För närvarande pågår eller planeras ett flertal större interventionsstudier för att värdera effekten av angiotensin II-antagonister på morbiditet och mortalitet vid hypertoni. LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) är en trippelblind, randomiserad parallellstudie där effekten av angiotensin II-antagonisten losartan jämförs med betablockeraren atenolol på 9 218 patienter med primär hypertoni och EKG-verifierad vänsterkammarehypertrofi.

SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives) är en multinationell studie på patienter i åldern 70–89 år med lindrig hypertoni. I studien erhåller patienterna candesartan cilexetil eller placebo. Studiens två huvudsyften är att studera dels om angiotensin II-antagonisten minskar kardiiovaskulär morbiditet, dels om kognitiv funktion bevaras bättre vid lägre blodtryck.

Totalt planeras SCOPE inkludera ca 6 000 patienter.

VALUE (Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation) är en prospektiv, dubbelblind studie i vilken valsartan jämförs med kalciumantagonisten amlodipin på drygt 14 000 risk-



**Figur 3.** Serumcreatinin (medelvärde ± SD) initialt och efter 5, 10 och 15 års behandling av primär hypertoni i den primärpreventiva studien i Göteborg [19]. Antalet patienter vid olika tidpunkter finns angivet (n) och de streckade linjerna markerar området för normalt serumcreatinin ( $\pm 2$  SD).

faktorbelastade patienter med hypertoni. Resultaten av dessa studier avvaktas med stort intresse.

### RISKEN FÖR NJURSVIKT Obehandlad hypertoni

I sin klassiska långtidsuppföljning från 1955 visade Perera att 18 procent av obehandlade patienter med primär hypertoni utvecklade njursvikt, 7 procent fick malign hypertoni med njursvikt som den vanligaste dödsorsaken [12]. Med modern hypertoniobehandling har prognosen självfallet dramatiskt förbättrats vid hypertoni, inte minst avseende njurpåverkan.

### Kliniska manifestationer av nefroskleros

Så kallad benign nefroskleros, hypertensiv nefroskleros eller helt enkelt nefroskleros är den viktigaste mikroskopiska njurförändringen vid okomplicerad hypertoni. De typiska förändringarna drabbar små artärer och arterioler. Sekundärt kan ischemiska glomerulära skador uppstå som ger glomeruloskleros. En klinisk manifestation av nefroskleros är proteinuri. Prevalensen av proteinuri varierar med svårighetsgraden och durationen av hypertoni, och varierar mellan 4 och 18 procent i olika studier.

Hypertoniorsakad nefroskleros är en dåligt definierad diagnos. Den är ofta en utslutningsdiagnos när inte njurbiopsi är tillgänglig. Vid nefroskleros är det vanligt med hereditet för hypertoni, vänsterkammahypertrofi, hypertensiva ögonbottenförändringar och lätt eller uttalad proteinuri.

Det är viktigt att kriterierna för den kliniska diagnosen av nefroskleros är så tydliga som möjligt. Följande kriterier har föreslagits av Schlessinger och medarbetare [13]:

- Hypertoni bör upptäckas före sänkningen av njurfunktionen.
- Det bör finnas andra målorgan som är skadade av långvarig hypertoni.
- Det skall inte finnas några anamnestiska eller kliniska data som talar för annan orsak till hypertoni.

Om dessa kriterier inte uppfylls, eller om hypertoni diagnostiseras först sedan kronisk njursvikt utvecklats, bör sjukdomen klassificeras som njursvikt av oklar orsak.

För att studera om diagnosen nefroskleros var korrekt ställd njurbiopsierade och angiograferade Zucchelli och Zuccalà 56 konsekutiva patienter med den kliniska diagnosen nefroskleros [14]. Utredningen visade att bara 46 procent av patienterna hade äkta nefroskleros, medan en tredjedel hade ateroskleros och en fjärdedel hade oklar orsak.

### Incidens av kronisk njursvikt vid primär hypertoni

Incidensen av nefroskleros har rapporterats öka i flera länder under de se-

naste tjugo åren och anses nu vara en av de vanligaste orsakerna till kronisk njursvikt i såväl Europa som USA. I USA anges att ca 30 procent av de patienter som påbörjar dialys eller genomgår njurtransplantation har nefroskleros som primär orsak till njursvikt [15]. Detta är speciellt vanligt bland afroamerikaner över 55 års ålder.

Motsvarande incidens under 1992 var i genomsnitt 13 procent i Europa, något lägre i Kanada och Australien och bara 6 procent i Japan. Mot bakgrund av den förbättrade behandlingen av hypertoni ter det sig paradoxalt att incidensen hypertoniorsakad njursvikt har rapporterats öka under de senaste decennierna.

Vid tolkning av dessa incidenssiffror är det emellertid viktigt att ta hänsyn till dels att de baseras enbart på registerdata, dels att diagnosen nefroskleros säkerligen är osäker.

### Långtidsstudier

För att studera huruvida primär hypertoni leder till kliniskt betydelsefull nedsättning av njurfunktionen krävs prospektiva studier under lång tid. I Göteborg har två sådana studier nyligen avslutats [16, 17].

Den ena studien omfattade en långtidsuppföljning av 49-åriga män med obehandlad hypertoni [16]. Glomerulusfiltrationen (GFR) undersöktes före och efter 7 respektive 14 års behandling med betablockerare i kombination med diuretika eller hydralazin. Blodtrycket sänktes från initialt 165/108 till 139/88 efter 14 år. GFR sjönk signifikant (med 18 procent) från studiestart till sjuårsuppföljningen, medan GFR inte förändrades mellan 7 och 14 år hos de 23 hypertonierna [16].

God blodtrycks kontroll vid hypertoni tycks således skydda njurarna från onormal progressiv sänkning av GFR på lång sikt.

Njurfunktionen har studerats också i den primärpreventiva studien från Göteborg [17]. Bland ca 10 000 undersökta män i 50-årsåldern fanns 686 hypertoniker som har följts i 20 år. De fick standardbehandling i form av betablockad med tillägg av diuretika eller hydralazin under de första 10–15 åren; därefter fick vissa patienter nyare mediciner.

Alla patienter med serumcreatinin 130 µmol/l eller högre vid någon årlig kontroll identifierades. Denna serumcreatininnivå motsvarar GFR på högst 50 ml/min eller cirka hälften av normal nivå. Av de 61 personer (8,9 procent) som hade haft kreatininförhöjning hade 7,2 procent en bakomliggande njursjukdom. Bara tolv patienter (1,7 procent) hade kreatininförhöjning av oklar orsak; ingen patient hade serumcreatinin

över 160 µmol/l. Den genomsnittliga serumkreatininnivån under de 15 första åren framgår av Figur 3.

Med hjälp av sjukhusjournaler fann man bland avlidna patienter att ingen hade utvecklat progressiv njurfunktionsnedsättning eller uremi orsakad av hypertoni. Tidig och adekvat blodtrycks kontroll vid primär hypertoni tycks alltså skydda njurfunktionen från progressiv försämring.

### Sammanfattning

Läkemedel som interfererar med renin-angiotensinsystemets tryckhöjande effekter, såsom anti-reninterapi, används idag flitigt i hypertoni-behandlingen och har visats vara lika effektiva som traditionell behandling. Med dagens terapitradition och en god uppföljning behandlas hypertoni så effektivt att progressiv njursvikt till följd av hypertensiv nefroskleros idag är en raritet i svensk sjukvård. Anti-reninterapi används också vid hjärtsjukdomar och diabetes, liksom vid endotelsjukdomar som arterioskleros, och nya framtida terapiområden är att vänta.

Fortsatta studier av njurarnas exokrina och endokrina funktioner ter sig onekligen mycket angelägna, särskilt renin-angiotensin-aldosteronsystemets funktion.

### Referenser

1. Ulfendahl HR, Aurell M, eds. Renin-angiotensin – A centenary symposium on the discovery of the renin-angiotensin system. London: Wennergren International Series, Portland Press Ltd, 1998: 1-302.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
3. Cowley A W J. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72: 231-300.
4. Curtis JJ, Lutte RG, Dustan HP, Kashgarian M, Whelchel JD, Jones P et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 1009-15.
5. Guidi E, Bianchi G, Rivolta E, Ponticelli C, Quarto di Palo F, Minetti L et al. Hypertension in man with a kidney transplant: Role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14-21.
6. Williams GH, Dluhy RG, Lifton RP, Moore TJ, Gleason R, Williams R et al. Non-modulation as an intermediate phenotype in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 788-96.
7. Ljungman S, Aurell M, Hartford M, Wikstrand J, Berglund G. Effects of suppressor doses of angiotensin II on renal hemodynamics in relation to blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 368-74.
8. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1998; 11: 3-20.
9. Himmelmann A, Hedner T. Farmakologisk hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. *Blodtrycket* 1998; 14: 17-9.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of

angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.

11. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
12. Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *Journal of Chronic Disease* 1955; 1: 33-42.
13. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 655-60.
14. Zucchelli P, Zuccalà A. Primary hypertension – how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 223-5.
15. United States renal data system 1998 annual data report [excerpts]. *Am J Kidney Dis* 1988; 32 (suppl 1): S1-S142.
16. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J. Effect of 14 years of antihypertensive treatment on renal function and urinary albumin excretion in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 841-9.
17. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Preventive Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3084-90.

### Summary

**Centennial perspective on kidney function and hypertension: hypertensive renal failure a rarity thanks to anti-renin therapy**

Göran Bergström, Hans Herlitz, Anders Himmelman, Susanne Ljungman, Mattias Aurell

*Läkartidningen* 1999; 96: 5209-14.

One hundred years ago, in 1898, Professor Robert Tigerstedt, Karolinska institutet, Sweden, discovered renin. The subsequent elaboration in 1960 of the renin-angiotensin-aldosterone system signalled the start of modern hypertension research. The kidney takes part in blood pressure regulation in a number of ways. Indications are that increased renovascular resistance due to increased renin-angiotensin activity is of importance for the barostatic function of the kidneys and for the pathogenesis of human hypertension. Several commonly used, efficacious and well tolerated antihypertensive agents act by blocking the renin-angiotensin system, thus normalising kidney function. A number of current large-scale trials – utilising ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists – will, it is hoped, elucidate the proper role of 'anti-renin therapy' in the treatment of hypertension. Thanks to effective modern management of hypertension, renal failure due to hypertensive kidney disease is rare in Sweden today.

*Correspondence:* Göran Bergström, Dept of Physiology and Pharmacology, Göteborg University, Box 492, SE-405 03 Göteborg, Sweden.



## MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkring. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11-50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,  
Missbruk

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»  
Telefax 08-20 76 19