

Viktigt behandla riskfaktorer vid kritisk extremitetsischemi



ANDERS GOTTSÄTER, docent, överläkare, kliniken för kärlsjukdomar, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
 anders.gottsater@skane.se

ERIC WAHLBERG, universitetslektor, överläkare, kärlkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, Stockholm

Kronisk kritisk extremitetsischemi (critical limb ischaemia, CLI, Figur 1) är den allvarligaste formen av perifer arteriell ocklusiv sjukdom (peripheral arterial occlusive disease, PAOD) och definieras kliniskt som kronisk (>2 veckor) ischemisk vilovärk, sår eller gangrän på basen av objektivt verifierad arteriell ocklusiv sjukdom [1]. I vetenskapliga sammanhang inkluderar definitionen av CLI också ett ankeltryck <50–70 mm Hg, tåtryck <30–50 mm Hg, eller TCPO₂ <30–50 mm Hg [1]. I en nyligen avslutad svensk prevalensstudie var prevalensen av CLI cirka 1 procent hos individer mellan 60 och 80 års ålder [2], och CLI-incidensen totalt i Västeuropa har beräknats till 30–50/100 000 invånare/år [1]. Uppemot 50 000 svenskar kan på grundval av dessa siffror idag beräknas vara drabbade av CLI.

Patienter med PAOD och CLI har en extensiv aterosklerotisk sjukdom även i andra artärer än extremiteternas. Vid CLI har frekvensen av samtidig koronarartärsjukdom [3, 4], hjärtsvikt [4–6] och klaffsjukdom [7] visats vara betydande. Upp till 50–70 procent av patienter med PAOD har symtom eller elektrokardiografiska tecken på ischemisk hjärtsjukdom [5, 6, 8]. Denna siffra är än högre om koronarangiografi utförs på patienter med CLI [3], och i en obduktionsstudie [4] visade sig 92 procent av patienter som blivit amputerade på grund av CLI ha avancerad koronarartärsjukdom.

På grund av hög förekomst av samtidig kardiovaskulär sjukdom är även den kardiovaskulära mortaliteten förhöjd och kardiovaskulära händelser vanligt förekommande vid PAOD. Sänkt ankel/arm-index är starkt kopplat till både kardiovaskulära händelser och totalmortalitet [9, 10]. Total kardiovaskulär mortalitet är 3 till 5 gånger förhöjd hos patienter med PAOD jämfört med åldersmatchade kontrollpersoner [11–13]. Ettårs-mortaliteten vid CLI är cirka 20 procent [14–16] och orsakas främst av hjärtsjukdom [16–18]. Efter större kärlkirurgiska ingrepp har CLI-patienterna en 30-dagars mortalitet på 5–6 procent [19]. Tioårsöverlevnaden vid allvarlig symtomgivande PAOD är enbart 25 procent [11].

Riskfaktorer för ateroskleros vid kritisk extremitetsischemi

Riskfaktorerna för utveckling av PAOD och CLI är desamma som för ateroskleros i koronara och precerebrala kärl. Till skillnad från vad som är fallet vid koronar och precerebral ateroskleros är emellertid interventionsstudier som utvärderat effekterna av medicinsk riskfaktorbehandling sällsynta hos patienter med PAOD och CLI. För att kunna ge rekommendationer om riskfaktorbehandling krävs därför extrapolationer från interventionsstudier i patientgrupper med claudicatio intermittens, andra manifestationer av aterosklerotisk sjukdom, eller individer med risk för utveckling av aterosklerotisk sjukdom. Eftersom CLI-patienterna samtidigt har hög förekomst av aterosklerotisk sjukdom [3–8, 14–18] omfattas även de av behand-



Figur 1. Patient drabbad av kritisk extremitetsischemi, ett tillstånd med behov av förbättrad medicinsk riskfaktorbehandling.

lingsrekommendationerna. Även om de viktigaste effekterna av riskfaktorintervention vid CLI är prevention av vaskulära händelser i andra kärlområden än den drabbade extremiteten bör man hålla i minnet att det inte är definitivt klarlagt att nuvarande rekommendationer är relevanta även för den subgrupp av ateroskleropatienter som drabbats av CLI, vilka ofta redan sedan tidigare behandlas med ett stort antal läkemedel.

Denna artikel är fokuserad på fem viktiga påverkbara riskfak-

SAMMANFATTAT

Kronisk kritisk extremitetsischemi (critical limb ischaemia, CLI) definieras kliniskt som kronisk (>2 veckor) ischemisk vilovärk, sår eller gangrän på basen av objektivt verifierad arteriell ocklusiv sjukdom i nedre extremiteternas kärl.

Både riskfaktorer för ateroskleros (diabetes mellitus, hyperlipidemi, arteriell hypertension och rökning) och samtidig etablerad kardiovaskulär sjukdom är vanliga hos patienter med CLI.

Studier av medicinsk behandling vid CLI är få, och extrapolationer från studier av patienter

med andra aterosklerosmanifestationer är nödvändiga som grund för behandlingsrekommendationer. Det kan inte definitivt fastslås att dessa rekommendationer är adekvata vid CLI.

Riskfaktorbehandlingen vid CLI är suboptimal i relation till gällande rekommendationer. För att den höga mortaliteten och morbiditeten i kärlsjukdom vid CLI skall minskas behöver patienter med CLI bedömas, behandlas och studeras vetenskapligt av läkare med kunskap om och intresse för behandling av aterosklerosens riskfaktorer.

torer för CLI: diabetes mellitus, hyperlipidemi, arteriell hypertension, trombocytaktivitet och rökning. Bakgrundsmaterialet till artikeln identifierades 2005 genom PubMed-sökning med söktermen »critical limb isch(a)emia« kombinerad med de olika riskfaktorerna. I de fall där specifika data om CLI-patienter saknades användes artiklar om PAOD-patienter i allmänhet som referenser.

Diabetes mellitus. Diabetes mellitus är en viktig riskfaktor för PAOD och CLI, som dessutom påverkar sjukdomens prognos. I United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), omfattande patienter med typ 2-diabetes, var 1 procent ökning av HbA_{1c} associerad med 28 procents ökning av risken för utveckling av PAOD under 6 års uppföljning [20]. Progress av CLI till gangrän inträffar hos 40 procent av CLI-patienter med diabetes, jämfört med hos 9 procent av CLI-patienter utan diabetes [21].

Hos diabetespatienter har dessutom andelen räddade extremiteter vid CLI rapporterats vara lägre [22] och frekvensen av större amputationer vara högre [23] än hos PAOD-patienter utan diabetes. Hos patienter med CLI har diabetes ansetts som en oberoende riskfaktor för postoperativ amputationsrisk och komplikationer [24, 25], som påverkade både sjukhus- och långtidsmortalitet i en uppföljningsstudie av CLI-patienter [26]. Andra undersökare har däremot inte kunnat demonstrera ökad mortalitet associerad med diabetes hos CLI-patienter [16, 25].

Intensiv glukoskontroll minskade risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer [27, 28], men hade inga effekter på PAOD i Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vid typ 1-diabetes [27] eller på amputation eller PAOD-relaterad död i UKPDS vid typ 2-diabetes [28]. Pioglitazonbehandling har hos typ 2-diabetespatienter med etablerad makrovaskulär sjukdom nyligen visats reducera den sammanlagda förekomsten av totalmortalitet, icke-letal myokardinfarkt och slaganfall, medan ingen signifikant effekt sågs på revaskularisering till nedre extremiteterna eller amputation [29].

Behandlingsmål för glukoskontroll vid diabetes är fastslagna. Europeiska rekommendationer [30] (Tabell I) föreslår målvärden för HbA_{1c} ≤6,1 procent och för fastande venöst plasmaglukos ≤6,0 mmol/l för patienter med typ 2-diabetes. Huruvida sådan intensiv behandling påverkar prognosen fördelaktigt hos CLI-patienter med diabetes, som ofta har lång diabetesduration, är emellertid okänt. Dåligt kontrollerad diabetes är dock associerad med ökad kardiovaskulär morbiditet efter kärlkirurgisk rekonstruktion vid CLI [31].

Hyperlipidemi. Plasmanivåer av total- och LDL-kolesterol är viktiga riskfaktorer för koronar hjärtsjukdom [32]. Trots att hyperlipidemi har uppmärksamats betydligt mindre som riskfaktor för PAOD än för koronar hjärtsjukdom finns det flera

studier som indikerar ofördelaktiga effekter av hyperlipidemi även vid PAOD. Hypertriglyceridemi ökar risken för progress av claudicatio intermittens till CLI oberoende av övriga riskfaktorer [33], och ökade lipoprotein(a)-nivåer innebär högre mortalitet vid CLI [34]. Lipidnivåer måste emellertid bedömas med försiktighet vid CLI, då de visat sig vara falskt för låga vid detta tillstånd [35].

Effekterna av lipidreduktion har studerats även vid PAOD. I Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias (POSCH)-studien [36] i vilken 38 procents reduktion av LDL-kolesterol åstadkoms genom partiell ileal bypass, reducerades insjuknandet i PAOD och claudicatio intermittens under 10 års uppföljning. Statiner har delvis oberoende av lipidnivå fördelaktiga effekter på plackstabilitet, trombocytadhesion, trombosbildning, inflammation och endotelfunktion [37]. I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [38] sågs hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom behandlade med simvastatin 38 procents riskreduktion avseende nydiagnostiserad eller försämrad claudicatio intermittens. Även om pravastatin inte påverkar femoral ateroskleros i primärprevention reducerar behandlingen signifikant intima-mediatjockleken i arteria femoralis communis hos patienter med koronar hjärtsjukdom [39]. I Heart Protection Study [40], där simvastatin jämfördes med placebo hos 20 536 patienter av vilka 2 701 hade PAOD, ledde sänkningen av LDL-kolesterol på 1,0 mmol/l till signifikant mortalitetsreduktion även i subgruppen med PAOD. Denna grupp innehöll dock inte patienter med CLI. Speciellt gynnsamma effekter av statiner på kardiovaskulär mortalitet vid allvarlig PAOD har demonstrerats hos patienter med ökad inflammatorisk aktivitet [41], och statinbehandling har också associerats med förbättrad överlevnad efter sjukhusvård för CLI [16].

Förutom effekter på mortalitet hos patienter med olika manifestationer av kärlsjukdom [40] påverkar statinbehandling hos patienter med PAOD extremitetsfunktion [42] och gångförmåga [43] gynnsamt. Den är också associerad med öppetstående av graft och bevarande av extremitet efter infrainguinal bypass-kirurgi [44], och med lägre komplikationsfrekvens efter kärlkirurgi, inklusive ingrepp på nedre extremiteternas kärl [45].

Gällande europeiska rekommendationer [30] (Tabell I) föreslår målnivåer för lipidsänkande behandling hos individer med etablerad arteriell sjukdom, inkluderande PAOD, totalt kolesterol <4,5 mmol/l och LDL-kolesterol <2,5 mmol/l.

Arteriell hypertension. Arteriell hypertension är en vanlig förekommande riskfaktor vid PAOD och CLI. Frekvensen av arteriell hypertension hos amerikanska mottagningspatienter med PAOD har rapporterats vara >80 procent, varav >80 procent i sin tur har farmakologisk antihypertensiv behandling [46]. I europeiska primärvårdsmaterial omfattande både symptomatisk och icke-symptomatisk PAOD [47, 48] liksom hos amerikanska patienter som interventionsbehandlas för PAOD [44] har rapporterats prevalenser av arteriell hypertension kring 65–78 procent.

Hypertension Optimal Treatment (HOT)-studien [49] visade att patienter som nådde ned till diastoliskt blodtryck (BT) 82,3 mm Hg uppnådde maximal kardiovaskulär protektion. Gällande europeiska rekommendationer [30] (Tabell I) för antihypertensiv behandling hos högriskindivider, inklusive dem med PAOD, anger målbloodtryck <140/90 mm Hg hos patienter utan diabetes, och <130/80 mmHg hos patienter med diabetes. Dessvärre är patientandelen som uppnår tillfredsställande blodtryckskontroll enligt dessa kriterier låg även vid specialiserade centra.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare kan

TABELL I. Målnivåer för medicinsk behandling av patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom enligt europeiska rekommendationer [30].

Riskfaktorer	Behandlingsmål
Totalt kolesterol	<4,5 mmol/l
LDL-kolesterol	<2,5 mmol/l
Blodtryck	<140/90 mm Hg
<i>Hos diabetespatienter</i>	
Blodtryck	<130/80 mm Hg
HbA	≤6,1 procent
Venöst plasmaglukos i fasta	≤6,0 mmol/l

eventuellt ha ytterligare protektiva effekter mot kardiovaskulära händelser hos PAOD-patienter. I Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)-studien [50] hade 44 procent av patienter som blivit randomiserade till ramipril 10 mg eller placebo under 4–6 år PAOD, och ramiprilbehandling var förenad med positiva effekter i form av reduktion av vaskulär död, myokardinfarkt och slaganfall även i denna subgrupp, oberoende av deras ankel/arm-index [10].

Behandling med ACE-hämmare är dessutom associerad med lägre mortalitet efter infrainguinal bypass-kirurgi [44], och med förlängd gångsträcka vid claudicatio [51]. β -blockerare däremot har tidigare antagits ha ofördelaktiga effekter på symtombilden hos patienter med PAOD [52] och är som följd av detta underförskrivna efter myokardinfarkt hos patienter med PAOD, ledande till ökad mortalitet i denna grupp [53]. En meta-analys [54] har dock visat att β -blockerare inte påverkar gångförmåga eller claudicatio-symtom negativt hos patienter med lindrig till moderat PAOD, och att det inte finns några viktiga effektskillnader mellan olika typer av β -blockerare i detta avseende.

Potentiella ofördelaktiga effekter av blodtryckssänkning och β -blockerare på den perifera cirkulationen hos patienter med allvarligare ischemi, till exempel dem med CLI, kan dock inte uteslutas eftersom frågeställningen är otillfredsställande studerad [54, 55]. Klinisk observation av den perifera cirkulationen rekommenderas därför vid blodtryckssänkning och β -blockerarebehandling i denna patientgrupp [55]. Man kan överväga att åtminstone tillfälligt lägga det systoliska blodtrycksmålet hos CLI-patienter högre än de rekommenderade nivåerna [30] i syfte att öka perfusionen till den ischemiska extremiteten tills invasiv åtgärd kan erbjudas och sårsläkning uppnås. Huruvida ett sådant förfarande är vetenskapligt korrekt kan dock inte avgöras eftersom blodtrycksstudier saknas i denna specifika patientgrupp.

Trombocythämmande aktivitet. Ingen enskild randomiserad studie har visat att acetylsalicylsyra (ASA) reducerar förekomsten av kardiovaskulära händelser hos patienter med PAOD. Däremot bekräftas i meta-analys att trombocythämmande behandling reducerar risken för vaskulär död, hjärtinfarkt och stroke med cirka 25 procent hos PAOD-patienter [56, 57]. ASA-behandling förbättrar dessutom signifikant öppetstående av graft efter perifer bypass-kirurgi eller angioplastik [58]. Europeiska rekommendationer föreslår behandling med ASA eller annat trombocytm modifierande läkemedel till i stort sett alla patienter med kardiovaskulär sjukdom utan speciell indikation för antikoagulantia [30].

I CAPRIE-studien [59] innebar klopidogrelbehandling ytterligare 8,7 procents relativ riskreduktion för stroke, myokardinfarkt eller vaskulär död jämfört med ASA hos patienter med tidigare myokardinfarkt, ischemisk stroke eller PAOD. ASA anses dock fortfarande vara förstahandsval vid trombocythämmande behandling även i specifika behandlingsrekommendationer för patienter med PAOD [60], trots att en subgruppsanalys av CAPRIE-materialet visade att den relativa riskreduktionen med klopidogrel var större hos PAOD-patienter än hos patienter med tidigare myokardinfarkt eller stroke [59].

Klopidogrel rekommenderas som ett alternativ [61] speciellt när ASA är kontraindicerat eller inte tolereras. Klopidogrel kan också övervägas som alternativ hos patienter med snabbt progresserande sjukdom eller multipla kardiovaskulära händelser under ASA-behandling, men eftersom solida vetenskapliga data saknas avseende denna frågeställning kan inga bestämda rekommendationer ges.

Att kombinera klopidogrel med ASA innebär fördelar hos pa-

FAKTA

Rekommenderad behandling av riskfaktorer för ateroskleros vid kritisk extremitetsischemi:

- Värdering av glukosbalansen och behandling av eventuell diabetes
- Statinbehandling med sikte på rekommenderade lipidnivåer
- Blodtrycksbehandling under observation av perifert cirkulationsstatus
- Trombocythämmande behandling (om inte antikoagulantia-indikation föreligger)
- Rökstopp, vid behov med farmakologiska hjälpmedel.

tienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning [62], men inte efter nyligen genomgången ischemisk stroke eller transient ischemisk attack [63]. Subgruppsanalys i den nyligen publicerade CHARISMA-studien [64] antydde gynnsamma effekter av kombinationsbehandling hos patienter med symptomgivande ateroskleros inklusive en grupp med PAOD, men det framgår inte hur många av dessa som eventuellt hade aktuell CLI. De flesta CLI-patienter har förvisso samtidig koronar hjärtsjukdom [3–6, 8], men då endast en mindre del har akut koronart syndrom kan kombinationsbehandling inte generellt rekommenderas vid CLI.

Ytterligare en stor internationell studie pågår, kallad CASPAR, i vilken effekten av kombinationen ASA och klopidogrel på resultaten vid kärlkirurgisk rekonstruktion vid PAOD studeras. En stor del av de inkluderade patienterna torde lida av CLI, och ett sekundärt effektmått i studien är kardiovaskulär morbiditet. Förhoppningsvis kan denna studies resultat så småningom bättre klargöra effekten av trombocythämmande behandling vid CLI.

Rökning. Rökning är en väsentlig riskfaktor för både förekomst av och sjukdomsprogression vid PAOD och CLI [1, 21, 65]. Man kan dock drabbas av CLI utan att ha rökt regelbundet. Allvarlighetsgraden av PAOD ökar med antalet konsumerade cigaretter [1], och fortsatt rökning leder hos PAOD-patienter till ökad risk för progression till CLI, amputation och ökat behov av invasiv intervention [66, 67]. Fortsatt rökning efter revaskularisering har negativa effekter både på öppetstående av kärl [65] och överlevnad [68].

Rökstopp, å andra sidan, leder enligt kliniska observationer ofta till att smärtlindring och sårsläkning vid CLI gynnas. Dessutom har vetenskapligt dokumenterats förbättring av ankelttryck och prestationsförmåga [69], förbättrat öppetstående av kärlgraft efter kirurgi och minskad risk för letala vaskulära komplikationer [70] efter rökstopp vid PAOD. De gynnsamma effekterna av rökstopp på risken för kärlkomplikationer uppträder redan enstaka år efter rökstoppet [71, 72]. Förutom de råd om rökstopp som bör ges till alla CLI- och PAOD-patienter har olika former av nikotinersättningsterapi (tuggummin, plåster, nasalspray, inhalatorer och sublinguala tabletter) i meta-analys visats öka oddsen för bestående rökstopp cirka 1,5 till 2 gånger oberoende av övrigt stöd som givits patienten [73]. Det antidepressiva medlet bupropion i långsamt frisättande form kan dessutom lindra symptom på nikotinabstinens [74].

Behandling av riskfaktorer för ateroskleros hos CLI-patienter

Med tanke på CLI-patienternas höga mortalitet [14–16] borde effekter på kardiovaskulära händelser sannolikt kunna visas i studier av intensiv medicinsk riskfaktorintervention hos dessa patienter, trots att placebogrunder inte kan inkluderas av etiska skäl. I väntan på sådana specifika studier vid CLI bör patienter

»För att den höga mortaliteten och morbiditeten i kärlsjukdom vid CLI skall kunna minskas behöver patienter med CLI bedömas, behandlas och studeras vetenskapligt av läkare med kunskap om och intresse för behandling av riskfaktorer för ateroskleros.«

terna behandlas i enlighet med gällande riktlinjer för aterosklerospatienter [30], (Tabell I, Fakta) trots det faktum att det inte definitivt kan fastslås att behandlingseffekterna är lika gynnsamma vid CLI som vid annan aterosklerotisk sjukdom. Flera nya studier har dock visat att behandlingen av riskfaktorer för ateroskleros ofta är suboptimal hos PAOD-patienter [75, 76] inklusive dem med CLI [44, 75, 77, 78].

Trots det rekommenderade målvärdet för HbA_{1c} på ≤6,1 procent vid diabetes förelåg HbA_{1c} värden på <7 procent endast hos 52 procent av amerikanska polikliniska patienter med PAOD och diabetes mellitus [76].

Efter sjukhusvård med anledning av invasiv behandling av PAOD får enbart 50–60 procent av patienterna lipidsänkande behandling [44, 75]. Bland konsekutiva svenska patienter med CLI behandlades vid sjukhusinläggning enbart 24 procent med lipidsänkande läkemedel, och bara 66 procent av dessa hade uppnått då rekommenderade målnivåer för lipidvärden [78]. Både kunskapen om vikten av och förekomsten av behandling med lipidsänkande läkemedel är lägre hos patienter med PAOD än hos patienter med koronar hjärtsjukdom [79].

Efter invasiv behandling av PAOD behandlas 42–54 procent av patienterna med ACE-hämmare [44, 75] och 58–69 procent med β-blockerare [44, 75]. Hos konsekutiva svenska CLI-patienter var prevalensen av blodtryckssänkande behandling <50 procent [78]. Uppmätta blodtrycksnivåer hos patienter med PAOD [47, 48] och CLI [78] indikerar dessutom att många patienter inte kommit ned till rekommenderade värden trots medicamentell behandling.

Vad gäller trombocythämmande och antikoagulerande behandling verkar medvetandet och ordinationsföljsamheten till gällande riktlinjer [30, 60, 61] glädjande nog vara bättre. Studier i sjukhusmaterial av konsekutiva CLI-patienter har visat att trombocythämmande eller antikoagulerande behandling förskrivs till 80–90 procent av patienterna [44, 72, 78].

Konklusioner

Både riskfaktorer för ateroskleros och etablerad samtidig kardiovaskulär sjukdom är vanligt förekommande hos patienter med CLI. Eftersom studierna av medicinsk behandling är otillräckliga hos CLI-patienter är extrapolationer från studier av patienter med andra manifestationer av ateroskleros fortfarande nödvändiga som grund för behandlingsrekommendationer (Tabell I, Fakta), och det kan därför inte definitivt fastslås att dessa rekommendationer är adekvata för CLI-patienter. Fler studier behövs därför.

Den medicinska riskfaktorbehandlingen hos dessa högriskpatienter är dessutom suboptimal i relation till gällande rekommendationer. För att den höga mortaliteten och morbiditeten i kärlsjukdom vid CLI skall kunna minskas behöver patienter med CLI bedömas, behandlas och studeras vetenskapligt av läkare med kunskap om och intresse för behandling av riskfaktorer för ateroskleros.

■ *Artikeln är en vidarebearbetning och översättning av: Gottsäter A. Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;32:478-483. Dr Wahlberg är associa-*

annons

te editor i *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* och artikeln publiceras i *Läkartidningen* med denna tidskrifts tillstånd.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Gottsäter har haft avlönade konsult- och föreläsningssupdrag, samt bedrivit kliniska studier i samverkan med ett flertal läkemedelsföretag. Eric Wahlberg har erhållit arvoden för föreläsningssupdrag, deltagit i »advisory boards» och fått IRG (independent research grants) från flera olika läkemedelsbolag.*

■ *Arbetet har stötts av Ernhold Lundströms stiftelse, forskningsfonder vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö, och Hulda Almqvists stiftelse och av Hjärt-Lungfonden.*

annons

REFERENSER

- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-S296.
- Östergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25:17-24.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
- Barani J, Nilsson JÅ, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A. Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2005;42:75-80.
- Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
- da Silva AF, Desgranges P, Holdsworth J, Harris PL, McCollum P, Jones SM, et al. The management and outcome of critical limb ischaemia in diabetic patients: results of a national survey. Audit Committee of the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Diabet Med.* 1996;13:726-8.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 1995;75:894-903.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
- McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;107:757-61.
- Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg.* 2004;39:357-65.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
- Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:440-6.