

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
A61K 31/726

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98810527.6

[43]公开日 2000 年 12 月 20 日

[11]公开号 CN 1277554A

[22]申请日 1998.10.22 [21]申请号 98810527.6
[30]优先权
[32]1997.10.24DE [33]DE [31]19747195.1
[86]国际申请 PCT/EP98/06703 1998.10.22
[87]国际公布 WO99/21538 德 1999.5.6
[85]进入国家阶段日期 2000.4.24
[71]申请人 克诺尔有限公司
地址 德国路德维希港
[72]发明人 F·范德沃德 D·赫尔
V·劳克斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗 宏 周慧敏

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 葡糖胺聚糖在生产用于治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂中的用途

[57]摘要
用葡糖胺聚糖生产用于预防或治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物。

ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 葡糖胺聚糖在生产用于预防或治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物中的用途。

5 2. 权利要求 1 所述的葡糖胺聚糖的用途，其中，至少一种选自硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、硫酸葡聚糖、硫酸木聚糖、肝素或这些物质的衍生物的葡糖胺聚糖以有效量给药。

3. 权利要求 1 或 2 所述的葡糖胺聚糖的用途，其中，给药低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸皮肤素或其混合物。

10 4. 权利要求 1-3 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中的葡糖胺聚糖通过口服或胃肠外给药。

5. 权利要求 1-4 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中的葡糖胺聚糖以 0.1-30mg/kg 体重/天的剂量胃肠外给药。

15 6. 权利要求 1-4 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中的葡糖胺聚糖以 0.2-500mg/kg 体重/天的剂量口服给药。

7. 权利要求 1-6 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中，葡糖胺聚糖的硫含量为 6-15%(重量)。

8. 权利要求 1-7 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中，葡糖胺聚糖的平均分子量为 1000-20000 道尔顿。

20 9. 权利要求 1-8 任意一项所述的葡糖胺聚糖的用途，其中，葡糖胺聚糖、其衍生物或混合物以游离酸的形式、其生理学活性盐的形式或其混合物使用。

25 10. 适用于治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂，其中含有一种或多种选自葡糖胺聚糖、葡糖胺聚糖衍生物、这些物质的生理学活性盐或其混合物的物质。

11. 权利要求 10 的药物制剂和至少一种可以降低血压的药物或至少一种可以降低血糖的药物或其组合的复方。

12. 权利要求 11 所述的复方，其中含有 ACE 抑制剂作为降血压药物。

说明书

葡糖胺聚糖在生产用于治疗
与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂中的用途

5 本发明涉及葡糖胺聚糖在生产用于预防或治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂中的用途。本发明还涉及适用于治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂。

葡糖胺聚糖、特别是肝素和磺酸脂粘多糖 (Heparinoide) 用于生产治疗血流障碍的药物制剂的用途是公知的。

10 最近描述了葡糖胺聚糖用于多种其它疾病的用途。US 5, 236, 910 公开了葡糖胺聚糖用于治疗糖尿病性肾病和神经病的用途。van der Pijl 等 (J. Americ. Soc. Nephrol. 8 (1997) 456-462) 描述了低分子量肝素用于治疗同种病症的用途。

US 5, 032, 679 公开了葡糖胺聚糖用于抑制平滑肌细胞增殖以及
15 与其有关之疾病的用途。

US 4, 966, 894 公开了用于治疗逆转录病毒所引起的疾病的多硫酸化肝素。

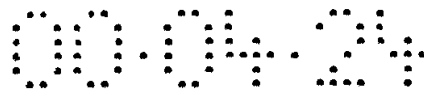
视网膜病是最常见也是最严重的糖尿病眼并发症。在工业化国家，这是失明的主要原因。糖尿病患者失明的危险性很难预测。这取
20 决于多种因素，例如年龄、糖尿病的类型和持续时间。目前对视网膜的调查结果对于危险性的评估也起重要作用。

1980 年，在美国威斯康星对从 10000 名糖尿病患者中选出的约 2500 患者进行了流行病学研究。将患者分成 3 组进行研究：A：糖尿病发病时年龄在 30 岁以下并且用胰岛素治疗，B：糖尿病发病时年龄
25 在 30 岁以上并且用胰岛素治疗，C：未用胰岛素治疗的“老年”患者 (参见 Klein 等，糖尿病/代谢综述，5 (1989) 559-570)。

通过照相术观察并记录视网膜病的发展。在随访期间，对研究中的患者定期进行检查，并在需要时通过激光凝固的方法进行治疗。

在所研究的患者中，视网膜病的发病率为 50.1%，但仅有 2.2% 存
30 在与失明危险性有关的条件。在“年轻”组，视觉中度损伤的发病率为 1.4%，3.2% 失明。

目前，激光凝固是视网膜病唯一有效的治疗方法。目前还没有用



于治疗已经确定的视网膜病的有效药物。

US 3, 869, 548 记载了用高分子量肝素与从巴西蝰蛇 *Bothrops* 巴西具窝蝰蛇和巴西腹属 *atrox* 的毒液中得到的去毒的酶联合治疗视网膜病的方法。

5 该方法的缺点是去毒的酶必需首先从毒液中通过加工得到然后去毒。只有在与高分子量肝素联合时才可能在动物实验中治疗豚鼠的视网膜病。所用肝素以及毒液本身均对视网膜病的治疗无效。

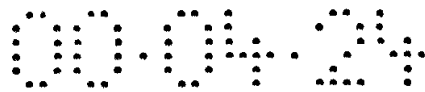
10 本发明的目的是提供治疗视网膜病和/或黄斑变性的方法，该方法没有上述的缺点并且可以安全、简便地用于治疗视网膜病和黄斑变性。

我们发现，通过使用葡糖胺聚糖来生产用于预防或治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂达到了该目的。

15 本发明还涉及适于治疗与糖尿病有关的眼疾病的药物制剂，该制剂含有一种或多种选自葡糖胺聚糖、葡糖胺聚糖衍生物、磺酸脂粘多糖、这些物质的生理学活性的盐或它们的混合物的物质。

20 为了本发明的用途而生产的药物制剂可包含游离化合物或其生理学活性的盐、其互变异构体和/或异构体形式或游离化合物与各种盐的组合形式的上述化合物。优选的生理学活性盐的例子包括钠盐、钙盐或镁盐。也可使用与有机碱如二乙胺、三乙胺或三乙醇胺形成的盐。该药物制剂优选含有至少一种游离的物质或至少一种其盐或其混合物形式的化合物。

25 用于本发明用途的葡糖胺聚糖(=粘多糖)是指带有负电荷的多糖(聚糖)，其由各种连接的二糖单元组成，其中，例如，1 分子糖醛酸如 D-葡糖醛酸或 L-艾杜糖醛酸通过糖苷键连接到氨基糖如葡糖胺或半乳糖胺的 3 或 4 位。二糖中至少有一种糖含有带负电荷的羧酸根或硫酸根基团，这些基团可通过氧原子或氮原子连接。由于糖醛酸和硫酸酯基团，葡糖胺聚糖显示很强的酸性反应。这些酸性基团可以是天然存在的和/或是通过合成例如硫酸化引入到化合物中的。其例子包括 US 5, 013, 724 中描述的硫酸化方法。天然葡糖胺聚糖的例子是肝
30 素、硫酸乙酰肝素 (Heparan-sulfat)、硫酸角质素、硫酸皮肤素、软骨素或硫酸软骨素。硫酸乙酰肝素相当于肝素但其 N-和 O-硫酸根基团较少而 N-乙酰基较多。优选用于本发明用途或药物制剂的葡糖胺



聚糖或磺酸脂粘多糖选自硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、硫酸葡聚糖 (US 5, 541, 166)、硫酸木聚糖 (例如戊聚糖多硫酸酯, EP-A-0184480, FR 835170)、肝素或这些物质的衍生物。这些物质以治疗眼疾病的有效量给药。

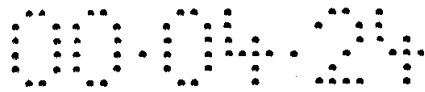
5 葡糖胺聚糖可以从动物组织如猪或牛的小肠粘膜或耳中分离得到。使用于分离葡糖胺聚糖的组织自溶并用碱提取。然后通过例如酸化使蛋白质凝固并沉淀。将沉淀加入到极性非水溶剂如乙醇或丙酮中后, 用有机溶剂提取除去脂肪。最后, 通过蛋白水解消化除去蛋白质得到葡糖胺聚糖。Charles 等 (生物化学杂志 (Biochem. J.), 10 30 (1936) 1927-1933) 和 Coyne, E. 肝素的化学和生物学 (Elsevier Publishers, North Holland, N.Y., Lunblad, R.L. 编, 1981) 描述了分离肝素的方法。

这些从天然来源分离的葡糖胺聚糖还可以进行衍生化, 例如按照 US 5, 013, 724 描述的方法多硫酸化。多硫酸化可以使葡糖胺聚糖的 15 硫含量为 6-15% (重量), 优选 13-15% (重量)。物质的衍生物是指可以改善葡糖胺聚糖在使用时的性质 (即效果、稳定性以及从体内的消除) 的化合物。

优选的葡糖胺聚糖是肝素和/或硫酸皮肤素, 其平均分子量为 1000-20000 道尔顿, 优选 1500-9000 道尔顿, 特别优选 2000-6000 20 道尔顿。特别优选游离酸形式或与生理可耐受的碱形成的盐或这些化合物的混合物形式的低分子量肝素和/或硫酸皮肤素 (可以是多硫酸化的)。

低分子量葡糖胺聚糖如低分子量肝素和/或硫酸皮肤素可以通过多种方法制备。通过解聚的方法用亚硝酸制备低分子量肝素记载于例如 EP-B-0037319 或生物化学 15 (1976) 3932。低分子量肝素和低分 25 子量葡糖胺聚糖还可以用酶 (生物化学杂志, 108 (1968) 647)、硫酸和氯磺酸 (FR 2, 538, 404)、高碘酸或物理方法或 γ -辐射 (EP-A-0269937) 或超声 (Fuchs 等, Lebensm. Unters. Forsch. 198 (1994) 486-490) 制备。

30 本发明还涉及由含有葡糖胺聚糖如低分子量肝素和/或硫酸皮肤素和至少一种可以降低血压的药物或至少一种可以降低血糖的药物或其组合的药物制剂组成的复方产品。



可以降低血压的药物是指，例如内皮肽转化酶(ECE)抑制剂、内皮肽拮抗剂或肾素-血管紧张素系统的抑制剂或其组合。

肾素-血管紧张素系统的抑制剂是肾素抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂，特别是血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂。药物的组合可以达到
5 降低血压的有益效果。

可以降低血糖的药物的例子是胰岛素、用于口服使用的降血糖药物，例如磺酰脲化合物或 α -糖甙酶抑制剂。

所述药物的组合(葡糖胺聚糖、可以降低血压和/或血糖的药物)可以以单一的药物形式或在时间或空间上分离的形式给药。

10 关于剂量和给药方式，必需考虑相应的单一物质所考虑的因素。

根据本发明制备和使用的药物制剂可以以常规的方式口服或胃肠外(皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内)给药，优选口服或静脉内给药。

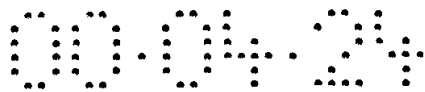
剂量取决于患者的年龄、病症和体重以及给药方式。

葡糖胺聚糖优选以 0.1-500mg/kg 体重/天的剂量给药。在胃肠外
15 使用的情况下，葡糖胺聚糖优选以 0.1-30mg/kg 体重/天的剂量给药，在口服使用的情况下，其给药剂量为 0.2-500mg/kg 体重/天，可以将所述剂量以单一剂量或分开的剂量给药。至少一种低分子量肝素和/或其多硫酸化的衍生物和/或至少一种低分子量硫酸皮肤素和/或其多硫酸化的衍生物的混合物也以 0.1-30mg/kg 体重/天的剂量胃肠
20 外给药或以 0.2-500mg/kg 体重/天的剂量口服给药。

理论上，用于治疗由糖尿病引起的眼疾病的含葡糖胺聚糖或这些多糖与上述其它药物的复方的药物制剂可以是可用于口服或胃肠外给药的所有药物形式，无论是固体的还是液体的，例如未包衣的或(薄膜)包衣的片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、栓剂、溶液剂或混悬剂。这些制剂以常规的方式制备。还可将药物用常规的药物辅料如片剂粘合剂、膨胀剂、防腐剂、片剂崩解剂、流动调节剂、增塑剂、湿润剂、分散剂、乳化剂、溶剂、释放延缓剂、抗氧剂和/或抛射剂气体加工(参见 Sucker 等：Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991)。以该方式得到的剂型通常含有 0.1-90%(重量)的
25 药物。
30 药物。

由于各成分效果的加强，各种效果的组合是一种理想的相加。

本发明的复方(Kombination)通常以例如未包衣或(漆)包衣的



片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳液或混悬液的形式口服给药。但是，也可以例如栓剂的形式直肠给药，或以溶液或注射液的形式胃肠外给药。可将药物以同时含有两种药物的产品形式如片剂或胶囊给药，或者以单一物质的特别组合的形式分别给药，可将其同时或依次给药。

为了生产未包衣或(漆)包衣的片剂和硬明胶胶囊，可将本发明的复方用药物惰性的无机或有机赋形剂加工。可用于未包衣或包衣片剂以及硬明胶胶囊的赋形剂是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐。适用于软明胶胶囊的赋形剂是植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇。

适于生产溶液剂和糖浆赋形剂是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。适于注射用溶液的赋形剂是水、醇、多元醇、甘油、植物油。适用于栓剂的赋形剂是天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

药物制剂还可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、调节渗透压的盐、缓冲剂、[[包衣剂和/或抗氧剂。

实施例

视网膜病研究

a) 临床前研究

进行动物实验研究以调查与安慰剂相比，用各种葡糖胺聚糖(特别是 Reviparin[®])治疗时糖尿病性视网膜病的发展。

为了诱导糖尿病以及与其有关的后遗症(例如视网膜病、肾病)，对大鼠静脉内给药 60mg/kg 链脲霉素一次。该处理导致胰岛 β 细胞的破坏。数天后，与未用链脲霉素处理的动物相比，这些大鼠的血糖水平明显升高，并且动物体重降低，这是由于胰岛素缺乏而导致的无法利用葡萄糖所引起的，胰岛素是细胞从血液中摄取葡萄糖所必需的。

与安慰剂相比，每日以 1mg/kg 的剂量静脉内或以 5mg/kg 的剂量口服给药 Reviparin[®](= 低分子量肝素，平均分子量 4000 道尔顿)明显阻止糖尿病性视网膜病的发展，在大鼠中，这可以借助对尽可能早的血管通透性增加的评分进行半定量测量。

材料和方法

动物：大鼠

种类：Sprague Dawley, Janvier, France

5 性别：雄性

体重：220-240g

实验使用 40 只动物。对所有动物以 60mg/kg 的剂量静脉内 (=i. v.) 给药链脲霉素 (= STZ) 一次。该处理导致胰岛 β 细胞的破坏。数天后，与未用链脲霉素处理的动物相比，这些大鼠的血糖水平 (所有动物均
10 >25mmol/l) 明显升高，并且动物体重降低，这是由于胰岛素缺乏而导致的无法利用葡萄糖所引起的，胰岛素是细胞从血液中摄取葡萄糖所必需的。

在 s. c. 试验 (s. c. = 皮下) 中，对动物以 1ml/kg 的体积皮下给药 1mg/kg 的 Reviparin[®]。相应的对照组接受相应量的安慰剂 (= 等
15 渗盐水)。

在 p. o. 试验 (p. o. = 口服) 中，通过管饲对动物给药 5mg/kg 的 Reviparin[®]。给药体积为 5ml/kg。相应的对照组接受相应量的安慰剂 (= 等渗盐水)。

组别	动物数	诱导糖尿病	治疗
1	10	60mg/kg 链脲霉素	安慰剂，第 8-28 天 s. c.
2	10	60mg/kg 链脲霉素	1mg/kg Reviparin [®] ，第 8-28 s. c.
3	10	60mg/kg 链脲霉素	安慰剂，第 8-28 天 p. o.
4	10	60mg/kg 链脲霉素	5mg/kg Reviparin [®] ，第 8-28 p. o.

20

在工作日对动物进行治疗。在星期六和星期日未对动物进行治疗。

治疗方案

第 0 天：用链脲霉素诱导糖尿病

25 第 7 天：测定血糖水平

第 28 天：注射大分子标记物 (FITC-葡聚糖 150000= FDex) 后测定血管通透性

评分系统：

0：未渗漏 FDex

1：从 ≤ 2 个渗漏点渗漏和/或背景荧光的轻微增加

2：从 > 2 个渗漏点渗漏和/或背景荧光的大大增加

5 3：在给药 FDex5 分钟后，从所有血管大量渗漏

结果：

在研究所用的所有 40 只动物中，有 5 只动物在实验期间内死亡
(1 组：1 只动物，3 组：2 只动物，4 组：2 只动物)。

10 皮下给药 3 周后，给药 Reviparin[®]引起了荧光标记的大分子渗出
明显减少(参见图 1)。图 1 说明了 Reviparin[®](1mg/kg 皮下给药)在
STZ 糖尿病大鼠中对血管通透性的影响。在口服给药 Reviparin[®]后也
可引起渗出程度的降低(图 2)。图 1 说明了 Reviparin[®](5mg/kg 口服
给药)在 STZ 糖尿病大鼠中对血管通透性的影响。

15 b) 临床研究

有 11 名 I 型或 II 型糖尿病患者参与了研究。研究的目的是每天
早晨向患者皮下注射一次 4200 单位的 Reviparin[®]，共进行 12 周。
然后，对患者随访 12 周(总观察期为 24 周)。

20 主要观察变量是在用 Reviparin 治疗的期间内眼眼底的特异性改
变。

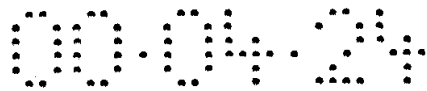
研究保留和排除标准定义如下：

保留标准：

I 型或 II 型糖尿病，弱的或中度的非增殖性视网膜病，年龄 18-80
岁

25 排除标准：

严重的非增殖性糖尿病视网膜病、增殖性糖尿病视网膜病、在 3
个月前进行过病灶的激光凝固术，以前进行过全眼底激光凝固术(各
种原因的)、由于严重的非增殖性或增殖性糖尿病视网膜病在临床上
需要激光凝固术、用已知可与止血或血小板功能相互作用的药物
30 (NSAID、前列腺素合成抑制剂、抗凝剂[ASA >100 mg]、葡聚糖)治疗、
用甾体化合物治疗、已知肝素引起的血小板减少、已知对肝素和硫酸
盐过敏、胃肠道出血(有胃肠道出血病史的患者应用 H2 阻滞剂或奥美



拉唑治疗)、孕妇或准备怀孕者、必需进行可靠的避孕(激素避孕或子宫内子宫托)的育龄妇女、HbA1c 大于 9%、失控的动脉高血压。

根据该标准,最终从 36 名患者中选出了 11 名患者。

患者的人口统计数据如下: 4 名女性和 7 名男性, 年龄为
5 52.45±18.73(31-74)岁(M±SE[范围]), 患有 I 型(n=6)和 II 型(n=5)
糖尿病, 自诊断到目前的时间为 21.73±10.53 年(3-42), 身高
167±11.3 (150-186)cm, 体重 79.3±11.3(57-97.7)kg, 身体质量指
数 28.8±4.83(24.1-38.2)kg/m², 24 小时测量的平均血压
125/75±13/7 (100/58-150/82)mmHg, 心率 77.4±12.2(54-89)次/分
10 钟。

伴发的疾病:

在患者中发现了以下继发和伴发的疾病:

动脉高血压(n=7)、冠心病(n=5)、动脉闭塞性疾病(n=2), 卒中
发作后的状况(n=1), 周围性糖尿病性精神病(n=4)、糖尿病性视网
15 膜病(n=5, 有 4 名患者有初发的微蛋白尿, 1 名患者有蛋白尿)、慢性
肾功能不足(n=4; 一名患者为有肾病症状的慢性肾小球性肾炎)、癫痫
痛症(n=1)、扁平红苔癣(n=1)。

所有患者均没有变态反应。有 4 名患者吸烟, 6 名患者有高脂血症。

20 同时进行的药物治疗:

表 I 列出了患者接受的长期药物治疗。在治疗期间不给予新的药物或停止给药。注射胰岛素的患者的胰岛素剂量保持恒定。一名患者由于过敏性鼻炎需要给药抗组胺药。有三名患者用乙酰水杨酸 100mg/天进行长期治疗。

25 体格检查:

对保留患者的临床检查未发现排除患者进行研究的病理学情况(具体结果: 两名患者患有慢性脚溃疡, 一名患者患有影响手臂的左侧轻偏瘫)。体检结果与以前知道的疾病有关。

安全性参数的调查

30 将在治疗期之前、过程中和之后(12 周后)和随访期之后(24 周后)的调查如下参数:

血液中: 潴留值(尿素、肌酸酐)、血清电解质(钠、钾、氯)、肝



功能检测结果(碱性磷酸酶、gGT、ASAT、ALAT、胆红素)、胆固醇、甘油三酯、血清葡萄糖、HbA1c、总蛋白、白蛋白、血像(白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)、凝血参数(ATIII、aPTT、HEP 试验)

尿中：肌酸酐、总蛋白、白蛋白、肌酸酐清除率

- 5 此外还通过 24 小时血压测量在治疗期之前和结束时以及随访期结束时检查了血压。

表 II 给出了对各个参数调查的确切时间。

效力的调查

- 开始治疗研究以达到与与糖尿病性视网膜病有关的眼底特异性改变的改善。为此，在开始用 Reviparin[®]治疗前，用 Heidelberger 10 荧光血管造影照片进行荧光照相术，最大图像扇区为 30°/底片。将圆盘以鼻边缘标记固定以便能够比较所有检查中的相同图像片段。以最佳的可能覆盖面积拍照，考虑最佳的图像质量。在该研究中，在两个荧光照片上比较在治疗开始时 12 周的治疗结束后通过荧光照相术检测到的轻度非增殖性视网膜病的特异性改变(特别是视网膜内微动脉 15 瘤、出血点和硬渗出物的数量和程度)。有 2 名患者的 Reviparin[®]治疗结束时的荧光照片以及所有患者在随访期结束时的荧光照片尚未得到。

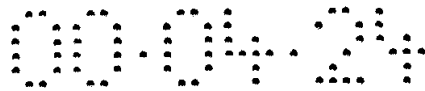
- 20 将荧光照片通过定性标准(微动脉瘤、视网膜内出血)和如下评分(++明显好转，+轻微好转，=不变，-轻微恶化，--明显恶化)进行评估。

治疗 12 周后的中期结果

- 25 安全性变量：在治疗期内，滞留参数和血清电解质浓度以及肝功能检查结果均没有变化。血清葡萄糖水平有很大差异，因为在取血样时，患者通常没有禁食。

在用 Reviparin[®]治疗期间，有一名患者出现了轻微的白细胞增多，最大值为 $13300 \times 10^9/l$ ，另一名患者出现了白细胞减少，最小值为 $3.31 \times 10^9/l$ 。未观察到白细胞的其它变化。在红细胞浓度、血红蛋白、血细胞比容和血小板浓度上没有变化。

- 30 检查的其它参数是抗 Xa 活性和肌酸酐清除率。未发现恶化。对于蛋白排泄，有两名 I 型糖尿病患者治疗期内显示出微蛋白尿的减少(Reviparin[®]治疗前为 34.7mg/天，12 周后为 730mg/天)。表 III



概述了实验室结果。在血压调节上没有改变。

效力变量：在检测的总共 20 只眼中(一名女性患者停止了治疗)，对 16 只眼睛通过上述标准进行了半定量检测和评估。仅在开始时通过眼底照相术检测了眼底。因此，用该评估方法，只能半定量调查和比较硬渗出物的程度。在 10 只眼中，对硬渗出物的检测未显示出变化。在眼底观察中，有 3 只眼睛改善(+)、另外 3 只眼睛恶化(-)。没有眼睛显示出明显的改善或恶化。有两只改善的眼睛属于 II 型糖尿病患者，其余的改善的眼睛属于 I 型糖尿病患者。所有轻微恶化的眼睛均属于 II 型糖尿病患者。

为了评估眼底的特异性改变，在该研究中首次进行了荧光照相术。该方法可以更详细地检测视网膜的典型改变，例如微动脉瘤、视网膜内出血或-在严重的非增殖性视网膜病病例中-视网膜内微血管异常(= IRMA)。因此，该诊断方法是检测眼底血管病理学改变的黄金标准。治疗 12 周后，该方法的结果显示视网膜病改善的趋势。但是，对所有眼睛的最终评估尚未进行。

表 I：参加 Reviparin®治疗研究的患者的长期药物治疗

物质种类	处方	个别物质
血小板聚集抑制剂	3	乙酰水杨酸(最大每日剂量 100mg)
ACE 抑制剂	6	卡托普利、依那普利、福森普利、雷米普利
利尿剂	7	氢氯噻嗪、呋塞米、胺吡磺异丙脲
β -阻滞剂	2	美托洛尔
其它抗高血压药	2	吗氧定、尼索地平
心脏药物	5	地高辛、消心痛、吗多明
胰岛素	17	常规胰岛素、NPH 胰岛素、复方胰岛素
抗血脂药	3	氟伐他汀、洛伐他汀、西伐他汀
抗抑郁药	1	阿米替林
抗癫痫药	2	卡马西平、拉莫三嗪
抗焦虑药	1	劳拉西泮
胃肠道药物	1	奥美拉唑
无机物	1	钙



表 II: 流程图 (安全性变量的评估时间)

	天 0	天 3	周 1	天 10	周 2	周 4	周 8	周 12	周 16	周 20	周 24
病史	X		X			X	X	X	X	X	X
临床检查	X							X			X
BP	X		X			X	X	X	X	X	X
24h BP	X							X			X
FAG	X							X			X
血像	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HEP 试验	X					X	X	X	X	X	X
aPPT	X										
AT III	X										
S. Na	X		X			X	X	X	X	X	X
S. K	X		X			X	X	X	X	X	X
S. chl.	X		X			X	X	X	X	X	X
S. prot.	X							X			X
S. alb.	X							X			X
S. crea.	X		X			X	X	X	X	X	X
Crea. Cl.	X					X	X	X	X	X	X
U. alb.	X					X	X	X	X	X	X
U. TP	X					X	X	X	X	X	X
S. glu.	X		X		X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X					X	X	X	X	X	X
S. chol.	X							X			X
S. trigl.	X							X			X
gGT	X							X			X
ALAT	X							X			X
ASAT	X							X			X
S. bili	X							X			X

S. = 血清

U. = 尿

HEP test = 肝素试验

alb. = 白蛋白

crea. = 肌酸酐

Crea. Cl. = 肌酸酐清除率

aPPT = 活化的部分血栓纤溶解时间

AT III = 抗凝血酶 III

chol. = 胆固醇

trigl. = 甘油三酯

gGT [sic] = γ -谷氨酸转移酶 [sic]

ALAT = 丙氨酸氨基转移酶

ASAT = 天冬氨酸氨基转移酶

bili = 胆红素

prot. = 蛋白质

BP = 血压

TAG [sic] = 荧光照相术

chl. = 氯

TP = 总蛋白

glu. = 葡萄糖

HbA1c = 糖基化的血红蛋白A1c

MAU = 微蛋白尿

表 III: 用 Reviparin 治疗开始前 (T0) 和治疗 12 周后 (T1) 的实验室结果. 给出了平均值 (M) 和标准偏差 (SE).

	T0 M $\pm$ SE	T1 [sic] M $\pm$ SE
1. 血像		
白细胞 [x10 ⁹ /l]	7.5 $\pm$ 2.5	7.5 $\pm$ 2.3
血红蛋白 [g/dl]	14.0 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 1.4
血小板 [x10 ⁹ /l]	265 $\pm$ 36	252 $\pm$ 36
2. 凝血		
aPPT [s]	25.4 $\pm$ 1.6	
AT III [%]	90.1 $\pm$ 7.7	
Hep 试验 [s]	21.1 $\pm$ 2.1	73.2 $\pm$ 27.1
3. 肾功能		
Na [mmol/l]	137 $\pm$ 2	139 $\pm$ 1
K [mmol/l]	4.5 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.3
Cl [mmol/l]	95 $\pm$ 4	95 $\pm$ 4
S. TP [g/l]	70.8 $\pm$ 5.6	70.0 $\pm$ 7.2
S. alb [g/l]	44.1 $\pm$ 5.0	43.2 $\pm$ 8.0
S. crea. [mg/dl]	1.5 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.9
Crea. Cl.	91 $\pm$ 68	95 $\pm$ 63
MAU [mg/d]	740 $\pm$ 1518	856 $\pm$ 1971
U. TP [mg/d]	1261 $\pm$ 2019	1394 $\pm$ 2454
4. 代谢		
葡萄糖 [mg/dl]	211 $\pm$ 83	148 $\pm$ 55
HbA1c [%]	7.3 $\pm$ 0.8	7.4 $\pm$ 1
chol. [mg/dl]	221 $\pm$ 42	218 $\pm$ 31
trigl. [mg/dl]	266 $\pm$ 255	241 $\pm$ 251
5. 肝功		
gGT [U/l]	12 $\pm$ 6	16 $\pm$ 11
ALAT [U/l]	10 $\pm$ 4	19 $\pm$ 6
ASAT [U/l]	9 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3
bili [mg/dl]	0.5 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1

表 IV: 用 Reviparin 治疗开始前 (T0) 和治疗 12 周后 (T1) 的 24 小时运动血压测量。给出了收缩和期舒张期血压的记录平均值; 下面给出了所有测量的平均值和标准偏差。

患者代码	平均收缩压	平均舒张压	心率 [sic]	平均收缩压	平均舒张压	心率
时间	T0	T0	T0	T1 [sic]	T1	T1
2R1	128	80	84	127	76	81
2R2	115	72	82			
2R3	100	58	54	109	64	86
1R1	131	82	67	124	78	69
1R2	124	81	87	116	76	95
1R3	119	78	89	126	83	85
1R4	119	71	89	122	74	83
1R6	151	78	77	129	73	81
1R7	133	66	62			
1R9	138	78	89			
1R12	122	73	76			
Mean	125	74	78	122	74	83
SE	13	7	12	7	6	9

5 研究表明, 可以通过给药 Reviparin[®]改善患者的视网膜病。

说明书附图

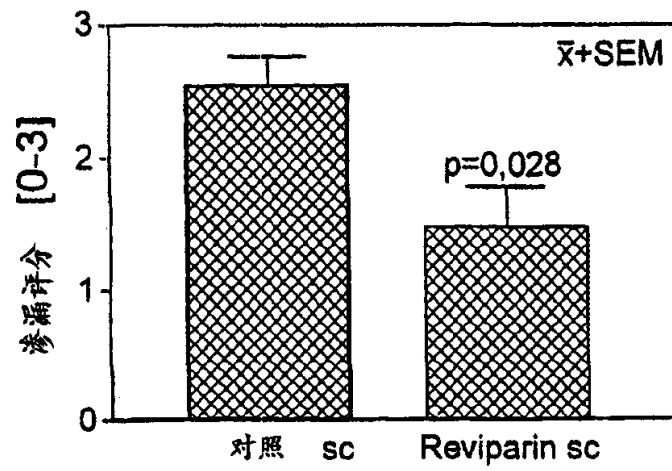


图1

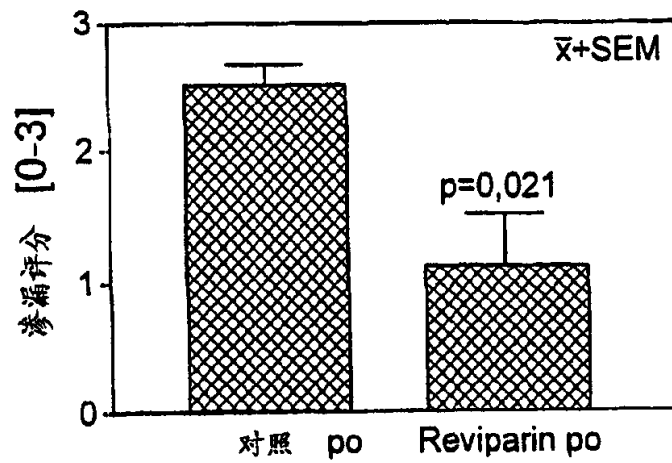


图2