

血栓溶解劑

“藥之鄉” 佑樂克栓注射劑6萬國際單位

UROKINASE INJECTION 60,000 IU “Yao Chih Hsiang”

衛署藥製字第 045538 號

〔組成・性狀〕

本劑係高度精製之 Urokinase 凍晶乾燥品，每 1 Vial 中含有下列成份。

製品名	Urokinase之含量	添加物	色・形狀
Urokinase injection 60,000IU (Yao Chih Hsiang)	60,000 IU	精製 Gelatin 20mg	白色之塊狀 或粉末

將本劑溶解於生理食鹽水 10ml 時，能迅速溶解而其液之性狀如下記。

色	PH	滲透壓比（對於生理食鹽水之比）
無色澄明	6.5~7.5	1.0~1.2

〔效能・效果〕

急性肺栓塞、急性冠狀動脈栓塞、清潔靜脈導管、末稍動脈靜脈栓塞症。

〔用法・用量〕

本藥限由醫師使用。

一般使用 10ml 生理食鹽液或葡萄糖液溶解該瓶內含物後，作靜脈注射；亦可稀釋於適量的生理食鹽液或葡萄糖液溶解作靜脈點滴注射。

〔血栓阻塞性疾病〕

末稍動脈、靜脈栓塞症：第 1 天用 60,000~240,000IU 後，漸漸減少劑量，連續使用約 7 天左右。

〔警語〕 依文獻記載

曾有報告指出投與本劑的病人可能發生嚴重的出血性腦梗塞，病人要完全確認經腦血管診斷，以避免本劑使用於一些易於發生出血性腦梗塞的腦血管病人的血栓治療。

使用上的注意事項：

(1) 一般注意事項：

- 1) 投與過本劑的病人可能發生出血性腦梗塞。因此病人應藉電腦斷層掃描方法作徹底檢查和作有關症狀發病狀態以及臨床顯示的臨床評估。而且，應避免使用本劑於有腦栓塞可能性或出血危險的病人。
- 2) 因為使用本劑會伴隨出血增加的危險性，於事前必須確定是否出現出血，投與過本劑的病人應經常作血液學檢查，諸如血液凝固性（出血時間，凝血酵素原時間和其他）與臨床徵象觀察，以小心監測。如有顱內出血之懷疑時，應立即停止血栓溶解劑之治療。通常，顱內出血是藉電腦斷層掃描探知，如果沒使用電腦斷層掃描，則唯有在腦脊髓液檢查，臨床徵象觀察和症狀皆無任何出血損傷，始可投與本劑。

(2) 禁忌

- 1) 止血處理困難的病人：會出現顱內出血、咳血、腹膜後出血和其他。
- 2) 接受顱內竈及髓手術或有顱內、脊髓受傷的病人（二個月內）。
- 3) 動脈瘤的病人。
- 4) 嚴重知覺障礙的病人。

(3) 禁忌的一般規則：（一般規則，本劑是禁用於下列病人，但

是，如有需要亦可以小心投與）。

- 1) 有心房性纖維顫動的病人（尤其是二尖瓣狹窄），感染性心內膜炎病人，長久性的心肌梗塞及裝設人工瓣膜的病人。
- 2) 有神經學徵象和曾發生即時完全性症狀發作的病人。
- (4) 需小心投與的：
 - 1) 出血性病人：接受外科手術處理（包括肝、腎的活組織檢查法），諸如糖尿病出血性視網膜病的出血性眼病，消化道出血，尿道出血、流產、成熟前的分娩、剛剛生產後、月經期間等。
 - 2) 可能出血的病人：消化道潰瘍，消化道憩室炎，結腸炎，嚴重高血壓，活動性肺結核，有顱內出血病史等。
 - 3) 曾投與過抗凝血劑的病人。
 - 4) 有嚴重肝、腎障礙病人。
 - 5) 有難治低血液凝固能力的病人，凝血因子缺乏，血小板減少症等。
 - 6) 年長的病人（參考年長病人之給藥）。
 - 7) 對本劑或組織培養之血栓溶解素有過敏病歷之病人。

(5) 副作用：

- 1) 出血傾向：接受本劑治療的病人，應小心觀察。因為可能發生腦或腸胃出血，血尿或齒齦出血，在諸如腦或腸胃出血的嚴重併發症出現時，應立即停止治療並採取適當處置方法。
- 2) 休克：休克症狀可能發生，但是需要密切觀察，如有任何休克有關的徵象或症狀諸如低血壓，呼吸困難，胸內疾病，脈搏或流汗異常時，應停止投與並作適當處置。
- 3) 過敏性：過敏性反應諸如發疹和蕁麻疹可能發生，如有這些徵象發生，應停止投藥。
- 4) 肝：可能發生 S-GOT 值和 S-GPT 值升高。
- 5) 腸胃：可能發生噁心，嘔吐和厭食。
- 6) 其他：可能發生發熱、惡熱、頭痛和身體不適。
- (6) 年長病人之治療：

對年長病人須小心給予本劑，因為有可能增加出血的危險性。
- (7) 於懷孕期間的使用：

由血栓溶解劑本身的分解纖維蛋白性質觀之，則胎盤的未成熟前之分離似乎可能發生的。本劑使用於懷孕或疑有懷孕的婦女，必須確定治療利益比治療上的可能危險性來得重要。
- (8) 小兒之使用：

本劑於小孩的安全性尚未建立（尚未完成適當的管制良好的臨床研究）。
- (9) 藥品之相互反應：

本劑與下列諸藥併用會增出血傾向。抗凝固劑（Warfarin 等）有抗血小板凝集作用的藥劑（Aspirin, dipyridamole, ticlopidine hydrochloride 等）。
- (10) 使用上之注意事項：
 - 1) 溶解後須立即使用。
 - 2) 精製 Gelatin 為本劑之賦形劑，由於給與 Gelatin 而有出現休克及類似無防禦性休克的症狀（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）之報告，故應充分施行問診，使用後並應密切觀察。

〔藥理作用〕依文獻記載

血栓性栓塞之溶解：

- (1) 胞漿素原和纖維蛋白質原是共存於血液，在血液凝固中生成纖維蛋白，胞漿素原是併入纖維蛋白塊，血栓溶素作用是將胞漿素原轉變成胞漿素，而由此溶解血栓¹³⁾。在纖維蛋白塊內產生的胞漿素是不受抗胞漿素影響的。
- (2) 依據 Ambrus 先生等人說法^{4,5)}，受到血栓溶素活性化的胞漿素與抗胞漿素結合，並在血液中循走。因為與纖維蛋白有高親和力，在和血栓接觸就由抗胞漿素結合體中釋放出胞漿素，然後表現出內在性的胞漿素作用。抗胞漿素作用是作為胞漿素的媒介物，以及抑制胞漿素溶解其他的血漿蛋白質（血液凝固因子和其他）。

〔臨床研究〕依文獻記載

(1) 臨床上的功效

- 1) 腦血栓：此製劑之功效已被確定以雙重盲點試驗（Double blind study）在日本 126 家醫院以安慰劑作控制試驗來實行⁶⁾。在其它臨床研究，50% 表現出有效的結果。而 82.5% 達到優於稍微有效之結果⁷⁻⁹⁾。
- 2) 末稍動脈、靜脈栓塞：此製劑之效用於動脈栓塞時於全身性情況下達 68.1%，於自覺的症狀（血管系統）時達 70.2%，於自覺的症狀（神經系統）達 65.2%，於軟組織發現時達 57.1%，尤其是靜脈栓塞時於自覺症狀時達 85.5%，於他覺症狀時達 83.0%，於四肢周邊時達 84.0%。血管照像術發現顯示出此製劑之改善程度達 25.0%（假如稍微改善，亦包括時則達 60.0%）^{10,11)}，更進一步，此製劑之有效性及安全性均已被確定，以和肝素（Heparin）作比較性之臨床試驗。

(2) 副作用

於總數 3,794 位病人做過第 4 階段研究，有 15 位病人（0.40%）出現副作用（見表 4），最初反應是出血性腦梗塞，腸胃出血，和其他之出血（在刺穿位和傷口）。

（表 4）副作用發生率

適應症	病人數	發生副作用的病人數	副作用的件數	病人之副作用發生率（%）
腦血栓	2,803	11	13	0.39
末稍動脈靜脈阻塞	991	4	5	0.40
總和	3,794	15	18	0.40

〔臨床前的研究〕依文獻記載

(1) 毒性

- 1) 急性毒性¹³⁾：對鼠及家鼠之急性毒性研究中，甚至於最大注射劑量（3,000,000 IU/Kg）亦不引起任何不正常，且 LD₅₀ 被認為超過 3,000,000 IU/Kg。
- 2) 亞急性毒性¹³⁾：分別以每公斤 100,000IU，30,000IU 及 10,000IU 對鼠作靜脈注射給藥連續 30 天，但沒有明顯之副作用被發現。甚至給與最大劑量亦如此。因此，最大中毒劑量在鼠中被認為超過 100,000IU/kg/day。

(2) 在動物中之吸收·分佈·代謝及排泄

- 1) 以 60,000IU/50kg 之 ¹²⁵I-Urokinase 用靜脈注射給藥於 beagle，其血中濃度的變化及從尿中及糞便中之排泄均被檢查出來。

①血漿中 ¹²⁵I-Urokinase 之濃度在給藥後一小時內很快地減低。然後根據下列方程式慢慢地減低： $-dc/dt=kc$ (where k:velocity constant- 速率常數)¹⁴⁾。

2) ¹³¹I-Urokinase 被注射於鼠之尾靜脈，其組織分佈改變及排泄，均以全身的自動放射照像術來檢查之。

①在注射後，於短時間內腎臟內以最高放射性量被測知。且放射性亦被測知存於肝、肺、心肌及脾臟。除腎臟外這些器官內之放射性很快減低。因此 24 小時後放射不再被測出。

②從注射後 5 分鐘開始，最高放射性量於腎臟中存在很久時間，由此可知血栓溶素（Urokinase）對腎臟有特別的親和力。

③血溶素（Urokinase）主要排泄是經由腎臟入尿中。

④有關於血栓溶素（Urokinase）在器官中的分佈、除了生殖器外，在雄性鼠及雌性鼠間沒有明顯不同¹⁵⁾。

〔關於有效成分之理化性質〕

一般名：Urokinase

分子量：約 54,000

性狀：精製 Urokinase 粉末為無臭之白色粉末。

〔包裝〕

每支 60,000IU 小瓶裝，100 支以下盒裝

〔貯存方法〕

於室溫（15~30℃）中儲存。

〔參考資料〕

- 1) Sherry S et al. Physiol Rev 1959;39:343-82.
- 2) Sherry S et al. J Clin Invest 1959;38:810-22.
- 3) Matsuoka S. SAISHIN-IGAKU 1968;23:2612-20.
- 4) Ambrus CM et al. J Physiol 1960;199:491-4.
- 5) Ambrus CM et al. Circul Res 1962;10:161-5.
- 6) Ohtomo E et al. Clin Eval 1985;13(3).
- 7) Araki G J New Remed Clin 1980;29(1):97-103.
- 8) Abe T et al. Blood Vessel 1981;12(3):342-58.
- 9) Doi K et al. J New Remed Clin 1980;29(1):89-95.
- 10) Miyaeuchi Y et al. Modern Clin Med 1979;21(10):1613-18.
- 11) Kamitani K Basic Pharmacol Ther 1980;8(4):1334-42.
- 12) Mishima Y et al. Cardioangiolog 1980;7(5):418-26.
- 13) Hasegawa R et al. Lab Clin 1981;15(2):514-28.
- 14) Miyake S et al. Lab Clin 1985;19(10):140-8.
- 15) Kitagawa T. Lab Clin 1985;19(14):334-8.

製造廠：杏林新生製藥股份有限公司

地址：桃園縣龍潭鄉店湖一路237號

委託者：藥之鄉國際有限公司

地址：新北市三重區重陽路一段60巷34號6樓

電話：(02)2986-1357 · (02)2835-8862