

# "綠十字"血栓溶素注射劑60,000國際單位

Urokinase - Green Cross Inj. 60,000IU

衛署藥製字第048722號

血栓溶素(Urokinase)是一種Plasminogen之活化劑，以非常少量存於人尿中。血栓溶素(Urokinase)製劑是一種血栓溶解劑，它是由人尿中還未變壞時分離之且精製之，幾乎不含抗原性及毒性，且被廣泛地應用。當血栓及栓塞之治療劑，效用是被肯定。

## [ 成 分 ]

本品是一種無菌，乾燥結晶性製劑之血栓溶素，由新鮮人尿分離且精製而成，每瓶含有60,000IU之血栓溶素；及Human serum albumin、Sodium citrate、Dibasic sodium phosphate、Monobasic sodium phosphate等賦形劑。

## [ 適應症 ]

- 急性冠狀動脈栓塞，清潔靜脈導管，急性肺栓塞。
- 末稍動脈、靜脈栓塞症。

## [ 用法、用量 ]

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 ]

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栓診斷，以避免本劑使用於一些易於發生出血性腦梗塞的腦栓塞病人的血栓治療。

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，應立即停止血栓溶素之治療。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)接受顱內或脊髓手術或有顱內、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、惡寒、頭痛和身體不適。

(6)年長病人之給藥：

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：

由血栓溶素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)小兒科之使用：

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強出血傾向。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)本劑與肝磷脂鈉(Heparin Sodium)混合用，其混合物之pH需為5.0以上。而與肝磷脂鈣(Heparin calcium)混合，其混合物之pH須為5.0~7.0 (因本劑含有人血清白蛋白作為不活性成分，所以pH在5.0以下可能會產生白蛋白-肝磷脂之結合體沉澱。以及pH在7.0以上則可能會產生磷酸鈣沉澱)。

## [ 藥理作用 ]

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<sup>(1-3)</sup>。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<sup>(4,5)</sup>，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 ]

#### (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<sup>6)</sup>。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<sup>7-9)</sup>。
- 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)時達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%)<sup>10,11)</sup>，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 ]

#### (1)毒性

- 1)急性毒性<sup>13)</sup>：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LD<sub>50</sub>被認為超過3,000,000 IU/kg。
- 2)亞急性毒性<sup>13)</sup>：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<sup>125</sup>I-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<sup>125</sup>I-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)<sup>14)</sup>。
  - 2)<sup>131</sup>I-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，除了生殖器官外，在雄性鼠及雌性鼠間沒有明顯不同<sup>15)</sup>。

### [ 敘述 ]

- (1)此製劑是一種白色或微黃色凍晶之血栓溶素(Urokinase)製劑，是由新鮮人尿中分離、精製而成。它是經過60°C 10小時熱處理來消毒，為了使尿中沾有之致病性病毒變成不活化性。此製劑非常易溶於5%葡萄糖溶液中或生理食鹽水中，而成澄清溶液。

pH:6.5-7.5(當1 ml生理食鹽水中含6,000 IU Urokinase之組成液)。

滲透壓比值：1.0 — 2.0 (對生理食鹽水之比例)。

- (2)有效成分：

一般名稱：Urokinase — 血栓溶素。

分子量：54,000。

描述：血栓溶素(Urokinase)是一種無色澄清液體。

### [ 貯藏和標示 ]

本藥限由醫師使用。

(1)貯藏：於室溫中貯藏。

(2)有效期限：超過印於瓶中及包裝中之期限，請勿使用。

### [ 包裝 ]

60,000 IU × 10 vial

### [ 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) Miyauchi 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.

委託製造者：**台灣綠十字股份有限公司**  
台北市承德路三段244號6樓

製造廠：**中國化學製藥股份有限公司** 新豐工廠  
新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號

修訂日期：12.2013

