



心动过缓。胺碘酮的半衰期很长（约 50 天），这意味着在胺碘酮治疗停止后较长的一段时间内，使用美托洛尔仍有可能发生两药的相互作用。

**I 类抗心律失常药物**：I 类抗心律失常药物与β受体阻滞剂有相加的负性肌力作用，故在左心室功能受损的患者中，有可能引起严重的血流动力学副作用。病态窦房结综合征和病理性房室传导阻滞的患者，也应避免同时使用美托洛尔和 I 类抗心律失常药物。丙吡胺和美托洛尔之间的相互作用已有明确的资料证明。

**非甾体类抗炎 / 抗风湿药（NSAID）**：已发现 NSAID 抗炎镇痛药可抵消β受体阻滞剂的抗高血压作用。在这方面，经过研究的药物主要是吲哚美辛。β受体阻滞剂很可能不与舒林酸发生相互作用。在一项双氯芬酸的研究中，未发现β受体阻滞剂与双氯芬酸有相互作用。

**苯海拉明**：在快速肾化代谢人群中，苯海拉明使美托洛尔通过 CYP 2D6 转化代谢成α- 羟美托洛尔的清除降低 2.5 倍。美托洛尔的作用因而增强。苯海拉明可能抑制其它 CYP 2D6 底物的代谢。

**地尔硫革**：钙离子拮抗剂和β受体阻滞剂对于房室传导和窦房结功能有相加的抑制作用。已经有β受体阻滞剂与地尔硫革合并使用时发生明显心动过缓的病例报道。

**肾上腺素**：约有 10 例报道显示，接受非选择性β受体阻滞剂(包括吲哚洛尔和普萘洛尔) 治疗的患者，在给予肾上腺素后发生明显的高血压和心动过缓。这些临床观察结果已经在对健康志愿者的研究中得到证实。局部麻醉药中的肾上腺素在血管内给药时有可能引起这种反应。根据推测，使用心脏选择性的β受体阻滞剂时，发生这种反应的危险性较低。

**苯丙醇胺**：苯丙醇胺 50mg 单剂给药能使健康志愿者的舒张压升高到病理的水平。普萘洛尔通常能拮抗这种由苯丙醇胺引起的血压增高。但是在接受大剂量苯丙醇胺治疗的患者中，β受体阻滞剂可反常地引起高血压反应。在单独使用苯丙醇胺治疗的过程中，也有发生高血压反应的报道。

**奎尼丁**：奎尼丁在所谓的“快速肾化者”（该类型在瑞典超过 90%）中可抑制美托洛尔的代谢，结果使后者的血浆浓度显著升高、β受体阻滞作用增强。其他经由同一酶解途径（细胞色素 P450 2D6）进行代谢的β受体阻滞剂，也可能会与奎尼丁发生同样的相互作用。

**可乐定**：β受体阻滞剂有可能加重可乐定突然停用时所发生的反射性高血压。

**利福平**：利福平可诱导美托洛尔的代谢，导致后者的血药浓度降低。

若与西咪替丁、泮屈隆、选择性的 5- 羟色胺重摄取抑制剂（SSRI）如帕罗西汀、氟西汀和舍曲林合用，美托洛尔的血浆浓度会增加。

应严密监控同时接受其它β受体阻滞剂（如：滴眼液）或儿茶酚胺耗竭药如利血平、单胺氧化酶（MAO）抑制剂的患者。在接受β受体阻滞剂治疗的患者，吸入麻醉会增加心脏抑制作用。

**乙醇**：在酒精的存在下，琥珀酸美托洛尔从琥珀酸美托洛尔缓释胶囊中释放得更快。这可能会增加与琥珀酸美托洛尔缓释胶囊相关的不良事件风险。服用琥珀酸美托洛尔缓释胶囊时避免饮酒。

**【药物过量】**

毒性：美托洛尔 7.5g 引起成人致死性中毒。一例 5 岁儿童误服 100mg 经洗胃后无任何症状。12 岁儿童给予 450mg 引起中度中毒，成人给予 1.4g 引起中度中毒、给予 2.5g 引起重度中毒、给予 7.5g 引起极重度中毒。

症状：心血管系统症状最为显著，但某些病例，特别是儿童和年轻患者，可能以中枢神经系统症状和呼吸抑制为主要表现。主要的中毒症状有心动过缓、I-III 度房室传导阻滞、心搏停止、血压下降、外周循环灌注不良、心功能不全、心源性休克、呼吸抑制和窒息。其他症状包括疲乏、精神错乱、神志丧失、频细震颤、痉挛、出汗、感觉异常、支气管痉挛、恶心、呕吐、可能有食管痉挛、低血糖(儿童特别容易发生)或高血糖症、高钾血症，对肾脏的影响，以及一过性肌无力综合征。

**治疗**：诊断明确者，给予洗胃和活性炭，并严密观察病情变化。注意！为减少迷走神经刺激的危险，洗胃前应先静脉给予阿托品（成人 0.25~0.5mg，儿童 10~20μg/kg）。有指征时，进行气管内插管和呼吸支持治疗。给予适当的容量替代治疗，输注葡萄糖，监测心电图。阿托品 1.0~2.0mg 静脉注射，必要时可重复注射（主要控制迷走神经症状）。对心肌功能抑制的患者，可滴注多巴酚丁胺或多巴胺，葡乳醛酸钙（9mg/ml）10~20ml。另一种替代方法是胰高血糖素 50~150μg/kg，1 分钟内静脉注射，继以静脉滴注，或用氨力农。部分患者加用肾上腺素有效。QRS 波增宽和心律失常的患者，可输注氯化钠或碳酸氢钠。可能需要安装心脏起搏器。对心搏骤停的患者，有时需要长达数小时的复苏抢救。治疗支气管痉挛时，可使用特布他林(注射或吸入)。此外,进行对症治疗。

**【临床药理学】**

作用机制

参见**【药理毒理】**

药效动力学

临床药理学研究证实了美托洛尔在人体内的β- 阻断活性，表现为 (1) 休息和运动时心率和心输出量的降低，(2) 运动时收缩压的降低，(3) 异丙肾上腺素诱导心动过速的抑制，以及 (4) 反射性直立性心动过速的降低。

血浆美托洛尔浓度与运动心率降低之间的关系与药物制剂无关。β1- 阻滞效应在最大效应的 30% 至 80% 范围内（运动心率降低约 8% 至 23%），相当于美托洛尔的血药浓度为 30 至 540 nmol/L。当血药浓度高于 300 nmol/L 时，美托洛尔对β1 受体的相对选择性降低,对β2 肾上腺素受体的阻滞作用增强。

药代动力学

与相应剂量的速释型酒石酸美托洛尔相比，缓释型琥珀酸美托洛尔每日一次给药后的血浆峰值水平平均降低 50% 至 75%，无论是每日一次给药还是分次给药。在稳定状态下，琥珀酸美托洛尔给药后 (47.5 至 380mg，每日一次)，美托洛尔的平均生物利用度相对于相应的单剂量或分剂量速释型酒石酸美托洛尔降低了 25%。美托洛尔的生物利用度与剂量有关，随剂量的增加而增加，但不成正比。

吸收

口服美托洛尔片后，血浆水平约为静脉注射后的 50%，表明首过代谢约为 50%。服用琥珀酸美托洛尔缓释胶囊 10 小时后，美托洛尔的血药浓度达到峰值。

***食物影响***

与禁食状态相比，高脂肪、高热量的膳食（54.3% 脂肪、15.6% 蛋白质和 30.1% 碳水化合物）对琥珀酸美托洛尔缓释胶囊的吸收没有显著影响。

在禁食条件下，通过将胶囊所有内容物撒在一汤匙（15 mL）苹果酱上，口服琥珀酸美托洛尔缓释胶囊（琥珀酸美托洛尔，190 mg）不会显著影响美托洛尔的 T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 和 AUC。

**分布**

约 12% 的药物会与入血清白蛋白结合。

美托洛尔能够穿过血脑屏障，据报道在脑脊液中的浓度为同期血药浓度的 78%。

**清除**

消除主要通过肝脏中的生物转化，血浆半衰期约为 3 至 7 小时。

**代谢**

美托洛尔由 R- 和 S- 对映体组成的外消旋混合物，主要由 CYP2D6 代谢。当口服给药时，其表现出依赖于氧化表型的立体选择性代谢。

**排泄**

少于口服剂量 5% 的美托洛尔以原型物形式通过尿液排出；其余的以毫无β- 阻滞活性的代谢物形式由肾脏排出。

在静脉注射美托洛尔后，尿中原型药物排出量约为 10%。

**特殊人群**

***儿童患者***

在 120 名儿童高血压患者（6 至 17 岁）中研究了琥珀酸美托洛尔的药代动力学特征,这些患者接受 11.875 至 190 mg 的剂量,每日一次。

美托洛尔的药代动力学与先前在成人中描述的相似。年龄、性别、种族和理想体重对美托洛尔药代动力学无显著影响。美托洛尔表现口服清除率（CL/F）随体重呈线性增加。尚未在小于 6 岁的患者中对美托洛尔的药代动力学进行研究。

***药物相互作用***

***CYP2D6***

美托洛尔主要通过 CYP2D6 代谢。在 CYP2D6 强代谢表型健康受试者中，奎尼丁（100 mg，一种有效的 CYP2D6 抑制剂）与速释型美托洛尔（190 mg）的合用使 S- 美托洛尔浓度增加了两倍，使美托洛尔消除半衰期增加了一倍。在 4 名心血管疾病患者中，同时服用普罗帕酮（150 mg，t.i.d.）和速释型美托洛尔（47.5 mg，t.i.d.）使得美托洛尔的稳态浓度是单用美托洛尔的 2-5 倍。强代谢表型者伴随使用 CYP2D6 抑制药物，可增加美托洛尔的血药浓度(几倍)，降低美托洛尔的心脏选择性。

***乙醇***

进行了一项评估酒精（5%、10%、20% 和 40%）对琥珀酸美托洛尔缓释胶囊缓释特性影响的体外溶出度研究。体外研究表明，在最高酒精浓度（40%）下，琥珀酸美托洛尔 2 小时释放量约为总剂量的 89%；在 5% 酒精浓度下，2 小时释放量约为总剂量的 17%。酒精会导致琥珀酸美托洛尔缓释胶囊快速释放琥珀酸美托洛尔，这可能增加与琥珀酸美托洛尔缓释胶囊相关的上述事件风险。所以服用琥珀酸美托洛尔缓释胶囊（23.75mg、47.5 mg、95 mg、190 mg）期间不建议饮酒。

**药物基因组学**

约 8% 的高加索人（弱代谢）和约 2% 的大多数其他人群中缺乏 CYP2D6。CYP2D6 可被多种药物抑制。CYP2D6 弱代谢型会导致美托洛尔血药浓度升高（几

倍),降低美托洛尔的心脏选择性。

**【药理毒理】**

**药理作用**

β受体阻滞剂抗高血压作用的机制尚未阐明，几种可能的作用机制为：在外周（尤其是心脏）肾上腺素能神经元位点发挥对儿茶酚胺的竞争性拮抗作用，降低心输出量；作用于中枢,减少外周交感神经兴奋；且抑制肾素活性。

β受体阻滞剂在心力衰竭中获益的确切机制尚未阐明。

**毒理研究**

**遗传毒性**

琥珀酸美托洛尔 Ames 试验结果为阴性。酒石酸美托洛尔小鼠显性致死试验、体细胞染色体试验、Ames 试验、微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性**

大鼠在人用剂量（200mg/60kg，按 mg/m<sup>2</sup> 折算）的 22 倍剂量下，未见酒石酸美托洛尔对生育力的影响；在上述剂量下，可见胚胎着床后丢失率升高和新生胎仔存活率降低。妊娠小鼠经口给予酒石酸美托洛尔,可在胎仔中检测到药物暴露。

**致癌性**

大鼠经口给予酒石酸美托洛尔，剂量达 800 mg/kg/ 天(按 mg/m<sup>2</sup> 折算，为人用剂量 200 mg/60 kg 的 41 倍)，连续给药 2 年，未见自发性良性或恶性肿瘤发生率增加；与给药相关的组织病理学改变为肺泡中泡沫状巨噬细胞轻度灶性聚集发生率升高和胆管增生轻度增加。

Swiss 白化小鼠经口给予酒石酸美托洛尔，剂量达 750 mg/kg/ 天(按 mg/m<sup>2</sup> 折算，为人用剂量 200 mg/60 kg 的 18 倍)连续 21 个月，可见雌性动物良性肺部肿瘤(小腺瘤)发生率增加；未见肺部恶性肿瘤或良性与恶性肿瘤总体发生率增加，其他肿瘤总体发生率或恶性肿瘤发生率未见增加。CD-1 小鼠重复经口给药 21 个月重复进行该试验,未见具有统计学或生物学意义的肿瘤发生率增加。

**【贮藏】**密封，不超过 30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

**【包装】**聚氯乙烯固体药用硬片及药品包装用铝箔包装。

(1)23.75mg：14 粒 / 板,2 板 / 盒；14 粒 / 板,3 板 / 盒；14 粒 / 板,4 板 /

盒；

(2)95mg：14 粒 / 板,1 板 / 盒；14 粒 / 板,2 板 / 盒；14 粒 / 板,3 板 / 盒；

14 粒 / 板,4 板 / 盒。

**【有效期】**24 个月

**【执行标准】**YBH30702025

**【批准文号】**

(1)23.75mg：国药准字 H20256270

(2)95mg：国药准字 H20256269

**【上市许可持有人】**

名 称：桂林华信制药有限公司

注册地址：广西桂林灵川县灵川镇灵北路一街 89 号

邮政编码：541299

电话号码：0773-6818778

传真号码：0773-6817722

**【生产企业】**

企业名称：桂林华信制药有限公司

生产地址：广西桂林灵川县灵川镇灵北路一街 89 号

邮政编码：541299

电话号码：0773-6818778

传真号码：0773-6817722