

抗帕金森病药雷沙吉兰的药理作用和临床评价

陈茜^{1,2}, 陈颀¹, 曹国颖^{1*}, 胡欣¹

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 帕金森病是一种常见的中老年神经系统退行性疾病, 随着人口老龄化, 其发病率逐年上升, 给家庭和社会造成了沉重负担。雷沙吉兰(rasagiline)是一种新型有效的帕金森病治疗药物, 由Lundbeck公司和Teva公司联合开发, 该药于2005年1月获准在以色列上市, 2005年2月获欧盟批准, 2006年5月获FDA批准在美国上市, 2017年6月批准在中国上市。雷沙吉兰为不可逆性B型单胺氧化酶选择性抑制剂, 能够抑制多巴胺降解, 增加多巴胺蓄积, 促进多巴胺的释放, 改善PD患者的临床症状。本文就其药理作用、临床评价、安全性等进行综述。

【关键词】 雷沙吉兰; 帕金森病; 单胺氧化酶B抑制剂; 药理作用; 临床评价; 安全性

【中图分类号】 R971.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0037-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.010

Pharmacological effects and clinical evaluation of rasagiline: a new drug for Parkinson disease

CHEN Qian^{1,2}, CHEN Di¹, CAO Guo-ying^{1*}, HU Xin¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease in the elderly. As the population ages, its incidence increases year by year, causing a heavy burden on families and society. Rasagiline is a new and effective therapeutic agent for Parkinson's disease. It was jointly developed by Lundbeck and Teva. The drug was approved for listing in Israel in January 2005, followed by February 2005 in the European Union, May 2006 in the United States and July 2017 in China. Rasagiline is an irreversible B-type monoamine oxidase selective inhibitor that shows the roles of inhibiting dopamine degradation, increasing dopamine accumulation, promoting dopamine release, and improving clinical symptoms in patients with PD. This article reviews the pharmacological effects, clinical evaluation and safety.

【Key words】 rasagiline; Parkinson's disease; monoamine oxidase B inhibitor; pharmacological effects; clinical evaluation; safety

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年慢性神经系统退行性疾病, 以黑质致密部多巴胺能神经元丢失、纹状体多巴胺减少为特征, 临床主要表现为震颤、肌强直、动作迟缓和姿势平衡障碍等运动症状以及嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状^[1]。随着病程进展, 患者临床症状逐渐加重, 疾病中后期会出现平衡障碍、吞咽困难和语言障碍等症状, 使患者生活无法自理, 生活质量严重下降。PD全人群患病率约为0.3%^[2], 我国65岁以上老年人群患病率为1700/

10万, 并且随着年龄增长PD在老年人群中患病率成倍增加^[3]。

早期的诊断和治疗对PD患者病情进展和总体预后至关重要。药物治疗是PD的主要治疗方法, 治疗药物包括左旋多巴(L-dopa)、单胺氧化酶B(monoamine oxidase-B inhibitor, MAO-B)抑制剂、多巴胺受体(dopamine receptor, DR)激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂、金刚烷胺和抗胆碱药等, 根据疾病进展可以选择单药治疗或联合用药。其中, L-do-

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 陈茜, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: 15077830007; E-mail: cqian8321@163.com

[通讯作者] *曹国颖, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学及医院药学; Tel: (010)85133631; E-mail: caogy_10@126.com

pa 是基础用药, 但长期服用会导致不同程度的运动并发症, 如“开关现象”, 需要与其他类型的 PD 治疗药物联合使用, 因此也促进了其他类型 PD 治疗药物的研究与开发。MAO-B 抑制剂因其能抑制单胺氧化酶 B 活性, 阻断脑内多巴胺被分解, 从而作为一种治疗 PD 的有效药物。

雷沙吉兰 (rasagiline) 是一种新型的选择性 MAO-B 抑制剂, 由 Lundbeck 公司和 Teva 公司联合开发, 分子式为 $C_{12}H_{13}N$, 化学结构式见图 1。2005 年 1 月 rasagiline 获准在以色列上市, 随后于 2005 年 2 月获欧盟批准, 2006 年 5 月获 FDA 批准在美国上市, 2017 年 6 月批准在中国上市。该药每天给药 1 次 0.5 mg 或 1 mg 用于初始单药治疗早期 PD, 也可作为中晚期时左旋多巴的补充用药。本文就其作用机制、药动学、临床评价、安全性、药物相互作用及用法用量等进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

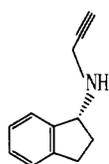


图 1 rasagiline 的化学结构式

1 作用机制

单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 是催化单胺类物质氧化脱氨反应的酶, 能够使单胺类神经递质失活。人体内含有 MAO-A 和 MAO-B 两种单胺氧化酶, 二者的分布和对底物的专一性不同。MAO-A 主要集中分布于胃肠粘膜、肝脏等处, 对底物 DA、5-HT、NA、酪胺、去氧肾上腺素和脱氧肾上腺素等具有高亲和性。MAO-B 则主要分布于颅内及血小板中, 对底物 DA、苯乙胺、苯甲胺、去氧肾上腺素和脱氧肾上腺素等具有高亲和性。随着年龄增长, MAO-B 的含量也会增加, 在 PD 患者脑内, MAO-B 的活性比正常人高 25%^[4]。

MAO 抑制剂主要通过抑制 MAO 氧化代谢单胺类物质来发挥药理作用, 目前用于 PD 治疗的是 MAO-B 抑制剂。MAO-B 能够氧化分解 DA, 同时产生对神经细胞有毒性的自由基和活性氧族, MAO-B 抑制剂通过抑制 MAO-B 的活性, 减少了内源性和外源性的多巴胺氧化脱氨作用, 增加了脑内的多巴胺水平, 同时也能阻止自由基和神经毒素的形成, 从

而达到减缓神经元变性死亡的目的。MAO-A 抑制剂很少用于 PD 治疗, 因其会抑制肠道内酪胺降解, 升高体内酪胺水平。酪胺是去甲肾上腺素 (norepinephrine, NA) 的前体, 摄入大量外源性胺类 (如奶酪、鲱鱼、非处方咳嗽/感冒药) 时可能使得肠道吸收 NA 增多, 引起 NA 大量释放, 导致全身血压升高, 甚至发生高血压危象, 这被称为奶酪效应^[5]。

雷沙吉兰是一种高选择性不可逆的 MAO-B 抑制剂, 雷沙吉兰与第 1 代 MAO-B 抑制剂司来吉兰化学结构相似, 其效力比司来吉兰高 3~15 倍, 且不产生苯丙胺类代谢物^[6], 由于选择性高, 在服用时不会导致“奶酪反应”。雷沙吉兰主要通过抑制 MAO 来阻断脑内多巴胺分解, 增强多巴胺的传递信号, 可选择性增强突出前 DA 水平而不影响 5-HT 能神经递质^[7], 从而改善 PD 的临床症状。

2 药代动力学

本品口服吸收迅速, 约 0.5h 可达血浆峰浓度, 单次给予雷沙吉兰的绝对生物利用度为 36%。本药在 1~6mg 剂量范围内, 达峰浓度 (C_{max}) 和 AUC 随剂量成比例增加, 与剂量呈正相关。与高脂食物同服时, 食物不影响雷沙吉兰的达峰时间, 但峰浓度和 AUC 分别下降约 60% 和 20%^[8]。由于 AUC 无明显改变, 因此, 雷沙吉兰的服用不受食物影响。

本品血浆蛋白结合率为 88%~94%, 平均分布容积为 87 L。本品主要经细胞色素 P450 (CYP) 1A2 代谢, 经 N-脱烷基反应形成 1-氨基茛满 (1-AI) 和 2 种其他代谢物, 1-AI 是一种相对活性较低的代谢产物, 不具有 MAO 抑制特性, 但有临床前研究表明 1-AI 具有神经保护的作用^[9]。本品 62% 通过尿液排泄, 7% 通过粪便排泄, 38 d 内计算的总回收率为 84%。在 38d 的时间内, 尿中不到 1% 的本品以原型药物排出^[8]。

当本品用于肝功能不全的患者时, $1mg \cdot d^{-1}$ 重复给药 7d 后, 与健康受试者相比, 轻度肝损伤患者的 AUC 和 C_{max} 分别增加 2 倍和 1.4 倍, 中度肝损伤受试者的 AUC 和 C_{max} 分别增加 7 倍和 2 倍。中度肾损伤患者与健康受试者相比 AUC 相似, 而主要代谢物的 AUC 与健康受试者相比增加了 1.5 倍。因为 1-AI 不是 MAO 抑制剂, 所以对于轻度和中度肾损伤患者不需要调整剂量。本品对严重肾损伤患者药代动力学参数尚不明确^[8]。

3 临床评价

在关于雷沙吉兰的临床研究中, 其中有4项核心临床试验评估了雷沙吉兰的疗效和安全性, 包括2项雷沙吉兰单药治疗的TEMPO研究和ADAGIO研究, 以及2项雷沙吉兰与左旋多巴联合治疗的PRESTO研究和LARGO研究。

3.1 单药应用治疗 PD

TEMPO 研究中^[10]评估了雷沙吉兰单药治疗的疗效和安全性。本研究共纳入404名未接受左旋多巴治疗的早期PD患者, 结果显示, 与安慰剂相比, 1mg组总的统一帕金森病评定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) UPDRS评分改变为-4.20 (95% CI: -5.66 ~ -2.73; $P < 0.001$), 2mg组总的UPDRS评分改变为-3.56 (95% CI: -5.04 ~ -2.08; $P < 0.001$), 治疗组之间不良事件发生的频率或提前终止试验的频率没有显著差异。结果表明1mg和2mg剂量组的雷沙吉兰单药治疗有效, 但还需要进一步试验评估雷沙吉兰在PD中的长期疗效。

ADAGIO 研究^[11]评估了雷沙吉兰单药在PD中的疾病缓解作用, 该研究论文于2009年发表于新英格兰杂志。研究共纳入1176例未经治疗的PD患者, 采用“延迟启动”理论, 分为两个阶段进行, 每阶段36周。主要终点结果是和基线相比3个分层终点的总体UPDRS评分变化, 次要结果终点是与基线相比各组在第1阶段结束时UPDRS评分的改变。结果显示, 对于第1个终点, 1mg·d⁻¹早期启动组12~36周的UPDRS评分斜率与安慰剂组相比较小 ($P = 0.01$)。对于第2个终点, 在基线和72周之间平均总UPDRS评分1mg·d⁻¹早期启动组比1mg·d⁻¹延迟开始组更少恶化 ($P = 0.02$); 2mg·d⁻¹早期启动组与2mg·d⁻¹延迟开始组差异不显著 ($P = 0.60$)。对于第3个终点, 2mg早期启动组与2mg延迟启动组相比也有显著性差异 ($P < 0.001$)。对于次要终点, 1mg·d⁻¹组和2mg·d⁻¹组均优于安慰剂 ($P < 0.001$)。结果表明, 早期使用1mg·d⁻¹的雷沙吉兰为治疗提供了可能的疾病修饰作用的益处, 但是2mg·d⁻¹的雷沙吉兰没有提供此益处。

3.2 作为左旋多巴的辅助药治疗 PD

在PRESTO 研究中^[12], 评估了雷沙吉兰作为左旋多巴辅助用药的安全性、耐受性和疗效。共纳入

472名接受左旋多巴或其他抗PD药物治疗并出现“开关现象”的患者, 且发生“关闭状态”的时间至少2.5h。主要结果终点是在治疗26周后患者每日处于“关闭状态”的时间相比于基线的变化, 以及完成治疗的患者百分比和不良事件发生率。次要结果终点包括CGI评分和UPDRS评分等。结果显示, 与基线相比, 1mg组平均每日“关闭状态”时长下降了1.85h, 0.5mg组下降了1.41h, 安慰剂组下降了0.91h。与安慰剂相比, 1.0mg·d⁻¹组患者每天“关闭状态”时长减少0.94h (95% CI: 0.51 ~ 1.36; $P < 0.001$), 0.5mg·d⁻¹组患者每天“关闭状态”时长减少了0.49h (95% CI: 0.08 ~ 0.91; $P = 0.02$)。其他次要终点如CGI评分和UPDRS评分 (在关闭状态下的日常生活活动和“开启”状态下的运动表现) 得到显著改善。

LARGO 研究^[13]评估了雷沙吉兰作为左旋多巴辅助用药的疗效和安全性, 该研究于2005年发表于柳叶刀杂志。共纳入687名PD患者, 主要结果终点是每日“关闭状态”的时长变化, 其他终点包括临床总体改善 (clinical global improvement, CGI) 评分和UPDRS评分。结果显示, 雷沙吉兰和恩他卡朋降低平均每日“关闭状态”分别为1.18h和1.2h, 与安慰剂降低0.4h相比均有显著改善 (雷沙吉兰 $P = 0.0001$, 恩他卡朋 $P < 0.001$), 且二者能增加每日“开启状态”的平均时间为0.85h, 安慰剂为0.03h ($P = 0.0005$)。与安慰剂相比, 雷沙吉兰和恩他卡朋在其他结果终点如CGI评分、UPDRS评分和运动功能评分也均有显著改善, 所有治疗组不良事件发生率相似。结果表明每日1次的雷沙吉兰降低了平均每日“关闭状态”的时间, 并改善了左旋多巴治疗引起的运动波动症状, 这种作用类似于恩他卡朋。

4 安全性

一项发表于2013年的meta分析, 通过检索1990—2012年的文献, 系统评价了雷沙吉兰的安全性^[14], 本研究共纳入31篇文献, 其中包含TEMPO研究、ADAGIO研究、PRESTO研究以及LARGO雷沙吉兰这4项雷沙吉兰的核心研究。结果显示雷沙吉兰单药治疗时最常见的不良反应 (adverse effect, AE) 包括头痛、头晕和失眠, 在联合治疗中最常见的AE为抑郁症、头晕、嗜睡和其他睡眠障碍。

与安慰剂相比, 研究中最常见的不良反应在雷沙吉兰组并没有更频繁出现。总之, 雷沙吉兰是一种耐受性良好的 MAO-B 抑制剂, 可能有助于达到 PD 所需的临床疗效水平。

发表于 2014 年的 ANDANTE 研究^[15]评价了雷沙吉兰作为左旋多巴辅助用药的安全性。结果显示, 在接受雷沙吉兰治疗的 162 名患者中有 13 例 (8.0%) 由于 AE 而停止治疗, 而在 164 名接受安慰剂的患者中有 7 例 (4.2%) 的患者停药, 导致 1 名以上患者停药的事件是恶心和头晕。雷沙吉兰组中有 104 名受试者 (64.2%) 报告了 AE, 而安慰剂组有 100 名受试者 (61.0%) 报告了 AE, 大多数 AE 为轻度或中度。总体上最常见的 AE (雷沙吉兰 vs 安慰剂) 为头晕 (7.4% vs 6.1%)、嗜睡 (6.8% vs 6.7%) 和头痛 (6.2% vs 4.3%)。在研究期间没有受试者死亡, 总共有 13 名受试者 (4.0%) 报告了 16 次 SAE。在雷沙吉兰组中, 8 名 (4.9%) 受试者报告了 9 次, 而安慰剂组中有 5 名 (3.0%) 受试者报告了 7 次。无 SAE 被认为与研究药物有关, 并且全部得到解决。雷沙吉兰组中的 1 名受试者经历了预见性的 SAE。

发表于 2017 年的一项研究^[16]评价了低剂量的雷沙吉兰和普拉克索联合制剂的疗效和安全性。结果显示, 该联合制剂耐受良好, 不良反应轻微且短暂, 有 4 名患者由于恶心/呕吐终止治疗, 3 名患者由于嗜睡/疲劳终止治疗, 治疗组与安慰剂组的患者早期终止治疗没有显著差异。总的来说, 治疗组 AE 发生率与安慰剂相似, 但恶心和嗜睡除外, 在治疗组更常见。报道了 1 例严重不良反应 (SAE), 1 名 P2B001 (0.6/0.75mg) 组的受试者在完成研究并停止用药 18d 后经历了心肌梗塞, 但研究者认为与研究药物无关。与安慰剂相比, 治疗组没有关于精神病、幻觉、治疗导致的小腿水肿、奶酪反应和血清素反应的报道。但该研究仅持续 12 周, 不能排除这些事件在晚些时候发生的可能性。

5 药物相互作用

体外代谢研究结果显示, 雷沙吉兰主要经 CYP1A2 代谢, 与环丙沙星 (CYP1A2 抑制剂) 合用后前者的 AUC 可增加 83%。因此雷沙吉兰与 CYP1A2 抑制剂合用时, 可能会使其血药浓度, 应给予注意。吸烟可诱导肝药酶生成, 因而可降低雷沙

吉兰的血药浓度。另外, 多巴胺拮抗剂 (如抗精神病药或甲氧氯普胺) 可能会降低雷沙吉兰片的有效性^[8]。

尽管雷沙吉兰是一种选择性 MAO 抑制剂, 通常与拟交感神经药合用时不会伴随严重的高血压反应。但是, 仍有报道患者在服用推荐剂量的雷沙吉兰片剂和拟交感神经药时出现高血压危象, 也有报道患者滴用含有拟交感神经药的滴眼剂出现严重高血压反应^[17]。因此, 不推荐其与拟交感神经药同时使用。当必须同时使用雷沙吉兰和任何拟交感神经药物 (包括鼻腔、口腔和眼部减充血剂和感冒药) 时, 应谨慎使用并注意不良反应。

由于存在 5-羟色胺综合征的风险, 雷沙吉兰片剂禁用于哌替啶、曲马多、美沙酮、丙氧芬和其他 MAO 抑制剂, 在开始用这些药物治疗前, 至少应该停用雷沙吉兰 14d 以上^[18]。雷沙吉兰片剂禁止与右美沙芬伴随使用, 有报道 MAO 抑制剂和右美沙芬的联用会导致精神病或奇怪行为的短暂发作。雷沙吉兰还禁忌与圣约翰草和环苯扎林一起使用^[8]。

对于“奶酪效应”, 雷沙吉兰为高选择性 MAO-B 抑制剂, $1\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量可以在没有酪胺限制的饮食情况下使用。临床试验中没有出现与 $1\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 雷沙吉兰片治疗相关的高血压危象病例, 其中大多数患者没有遵循酪胺限制饮食。然而某些对酪胺敏感的个体患者, 可能在摄入高酪胺饮食同时服用雷沙吉兰时引起高血压反应。有上市后报告报道过此类不良反应, 在服用推荐剂量的雷沙吉兰片剂后摄入不明量的富含酪胺的食物出现血压显著升高 (包括罕见的高血压危象), 故应建议患者在服用推荐剂量的雷沙吉兰片剂时避免摄入含有大量酪胺的食物^[16]。

6 药学监护

PD 患者药学监护的关键是进行药物干预的时机与药物剂量的滴定, 同时患者的用药指导和用药教育也十分重要。对于一些伴随其他疾病的 PD 患者, 应考虑药物的相互作用, 注意药物的遴选, 如对于伴有抑郁症的 PD 患者, 雷沙吉兰不能与 5-羟色胺再摄取抑制剂合用。当雷沙吉兰用作单一疗法或作为未服用左旋多巴患者的辅助疗法时, 推荐用量为 1mg , 每日 1 次。当雷沙吉兰作为左旋多巴的

辅助用药时, 在服用或不服用其他 PD 药物 (如多巴胺激动剂, 金刚烷胺, 抗胆碱能药物) 的情况下, 雷沙吉兰推荐的初始剂量为 $0.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。如果患者能耐受 $0.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量, 但未达到足够的临床效果, 则可将剂量增加至 $1\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。基于个体反应可考虑降低左旋多巴剂量, 以减少或延缓其带来的不良反应。由于雷沙吉兰存在高血压风险, 使用时不应超过推荐的剂量。当症状控制不佳或出现不良反应时, 不应随意调整剂量或停药, 应咨询医师或药师调整用药方案。在服用时, 由于雷沙吉兰常见的不良反应有兴奋、失眠、幻觉和恶心呕吐等, 中国帕金森指南 (第 3 版) 推荐雷沙吉兰早晨服用, 勿在傍晚服用, 以免引起失眠, 胃溃疡患者应谨慎使用。

7 小结

雷沙吉兰是一种高选择性、不可逆的 MAO-BI, 能够改善运动症状并能预防 PD 中的运动并发症, 其安全性高、耐受性良好。雷沙吉兰作为单药治疗是有效的, 作为左旋多巴的辅助用药对于改善早期和晚期 PD 患者的生活质量参数也具有良好效果。虽然其神经保护作用尚未在人体中得到明确证实, 但在基础研究中显示出的良好结果值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南 (第 3 版) [J]. 药学与临床研究, 2014, 22 (4):290.
- [2] De Lau L M L, Breteler M M B. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. The Lancet Neurology, 2006, 5(6):525-535.
- [3] Zhang Z X, Roman G C, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai [J]. The Lancet, 2005, 365(9459):595-597.
- [4] Youdim M B H, Riederer P F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease [J]. Neurology, 2004, 63(Suppl.2):S32-S35.
- [5] Bridge T P, Soldo B J, Phelps B H, et al. Platelet monoamine oxidase activity: demographic characteristics contribute to enzyme activity variability [J]. Journal of Gerontology, 1985, 40(1):23-28.
- [6] Youdim M B H, Gross A, Finberg J P M. Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B [J]. British Journal of Pharmacology, 2001, 132(2):500-506.
- [7] Chen J J, Swope D M. Clinical Pharmacology of Rasagiline: A Novel, Second-Generation Propargylamine for the Treatment of Parkinson Disease [J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2005, 45(8):878-894.
- [8] Food and Drug Administration. Rasagiline [EB/OL]. (2017-05-16) [2018-02-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201971orig1s0001bl.pdf
- [9] Bar-Am O, Weinreb O, Amit T, et al. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline [J]. Journal of Neurochemistry, 2010, 112(5):1131-1137.
- [10] Siderowf A, Stern M, Shoulson I, et al. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study [J]. Archives of Neurology, 2002, 59(12):1937-1943.
- [11] Olanow C W, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease [J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(13):1268-1278.
- [12] Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study [J]. Archives of Neurology, 2005, 62(2):241.
- [13] Rascol O, Brooks D J, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, lasting effect in adjunct therapy with rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial [J]. The Lancet, 2005, 365(9463):947-954.
- [14] Solís-García del Pozo J, Mínguez-Mínguez S, de Groot P W J, et al. Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2013, 12(4):479-486.
- [15] Hauser R A, Silver D, Choudhry A, et al. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2014, 29(8):1028-1034.
- [16] Olanow C W, Kieburtz K, Leinonen M, et al. A randomized trial of a low-dose Rasagiline and Pramipexole combination (P2B001) in early Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2017, 32 (5):783-789.
- [17] Chen J J, Wilkinson J R. The monoamine oxidase type B inhibitor rasagiline in the treatment of Parkinson disease: is tyramine a challenge? [J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2012, 52 (5):620-628.
- [18] Panisset M, Chen J J, Rhyee S H, et al. Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagiline treatment: retrospective study (STACCATO) [J]. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2014, 34(12): 1250-1258.