

Hypersexuality in patients with Parkinson disease treated with rasagiline

Hiperseksualność u osób z chorobą Parkinsona leczonych rasagiliną

Marcin Kopka

ABSTRACT

Impulse control disorders are characterised by the failure to resist an impulse or temptation to perform an act that is harmful to the person or to others. One of them is hypersexuality. It is estimated that the incidence of hypersexuality in Parkinson's disease is between 2 and 4%. It is often associated with treatment with dopamine agonist of L-DOPA. In the last four years, first five cases were described published, in which hypersexuality was suggested to be associated with treatment with rasagiline. Rasagiline is an irreversible, selective

monoamine oxidase type B inhibitor. It is used in early and advanced Parkinson's disease. Its efficacy was demonstrated in many randomised controlled studies. According to a recommendation of European Federation of Neurological Societies (EFNS), it was assigned an "A" level for symptomatic treatment of Parkinson's disease. Generally, the treatment with rasagiline is well tolerated. Incidence of adverse effects with rasagiline is similar to the treatment with placebo. Symptoms of hypersexuality appeared shortly after adding rasagiline and disappeared shortly after discontinuation of this drug. The above-mentioned time sequence suggests relationship with the treatment. Future studies are needed to confirm the relationship between treatment with rasagiline and hypersexuality.



Received 3.08.2017
Accepted 26.09.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej

KEYWORDS

- hypersexuality
- Parkinson disease
- rasagiline

SŁOWA KLUCZOWE

- hiperseksualność
- choroba Parkinsona
- rasagilina

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Kopka
Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
ul. Krasińskiego 54/56, 01-755 Warszawa, Poland
phone: +48 601 386 692, email: marcin.kopka@wp.pl

STRESZCZENIE

Dla zaburzeń kontroli impulsów charakterystyczny jest brak możliwości powstrzymania się od impulsu lub pokusie dokonania czynu szkodliwego dla samego chorego i jego otoczenia. Jednym z nich jest hiperseksualność (*hypersexuality*). Szacuje się, że częstość jej występowania u osób z chorobą Parkinsona wynosi od 2 do 4% chorych. Jej pojawienie się często jest związane z leczeniem za pomocą agonistów dopaminy lub lewodopy. W ciągu ostatnich czterech lat w literaturze opisano pierwszych pięć przypadków chorych, u których wystąpienie objawów hiperseksualności wiązano z leczeniem rasagiliną. Rasagilina (*rasagiline*) jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem monoaminooksydazy typu B. Stosowana jest w leczeniu wczesnej i zaawansowanej choroby Parkinsona. Jej skuteczność w leczeniu objawowym

wykazano w wielu randomizowanych badaniach kontrolowanych. Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych uzyskała ona poziom „A” w objawowym leczeniu choroby Parkinsona. Generalnie leczenie rasagiliną jest dobrze tolerowane. Częstość występowania objawów niepożądanych u leczonych rasagiliną jest podobna jak w grupach placebo.

Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of Parkinson's disease

Parkinson's disease is recognised as the second most common neurodegenerative condition. It is estimated that about 1% of people over the age of 60 suffer from this disease (de Lau and Breteler 2006). In its treatment (apart from L-DOPA and dopamine agonists), monoamine oxidase type B inhibitors (MAO-B) are used. By blocking this enzyme, they prevent dopamine breakdown and increase its availability in the synaptic cleft (Vitale *et al.* 2013). Monoamine oxidase type B inhibitors include selegiline and rasagiline. Rasagiline's potency is about 5–15 times greater than that of the previously registered selegiline (Youdim *et al.* 2001). Similarly to the latter, it is metabolised in the liver, but unlike selegiline, rasagiline's metabolites are not amphetamine but aminoindan derivatives (Youdim *et al.* 2001). Patients treated with monoamine oxidase inhibitors, consuming large amounts of tyramine (e.g. in matured cheeses or red wine), may suffer from what is known as the 'cheese effect' (pressor reaction after tyramine consumption) that can lead to sudden increases in blood pressure (Marley and Blackwell 1970). Although this is mainly true for amine oxidase A inhibitors, it may occur with high-dose selegiline use (Heinonen and Lammintausta 1991). Studies conducted in patients treated with rasagiline did not confirm the risk of a pressor reaction after tyramine (Goren 2010; de Marcaida 2006). Aminoindan is not a derivative of amphetamine and therefore is less neurotoxic; however, researchers are convinced that it even has neuroprotective properties (Sterling *et al.* 1998; Bar-Am *et al.* 2007). In addition, amphetamine derivatives may lead to the occurrence of addiction (Rascol *et al.* 2005B). Patients with hypersexuality, just like people suffering from addiction to other substances, continue their behaviour despite their negative consequences (Kuhn and Gallinat 2016). The co-existence of hypersexuality and addictions is high and is estimated at between 40% and 70% (Kuhn and Gallinat 2016). Amphetamine derivatives can cause insomnia and agitation in the evening hours, especially in elder people (Białocka 2011).

Rasagiline is used in monotherapy or as a complementary treatment (it strengthens the effects of L-DOPA) in

Objawy hiperseksualności u wspomnianych chorych wystąpiły wkrótce po rozpoczęciu leczenia rasagiliną, a ustąpiły niedługo po zakończeniu terapii tym lekiem. Wspomniana sekwencja czasowa sugeruje związek z leczeniem. Konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić związek między leczeniem rasagiliną, a wystąpieniem hiperseksualności.

patients treated with L-DOPA in both early and advanced stages of Parkinson's disease (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005; Rascol *et al.* 2005). Its efficacy in symptomatic treatment has been confirmed in many studies (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005; Rascol *et al.* 2005; Olanow *et al.* 2009). According to the EFNS guidelines, rasagiline received recommendation "A" (Ferreira *et al.* 2013). In general, treatment with rasagiline is well tolerated (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005). The most common side effects associated with taking this medicine are insomnia, headaches, abdominal discomfort, nausea and diarrhoea.

Impulse control disorders in Parkinson's disease

Impulse control disorders ICDs are defined as a group of complex behavioural disorders characterised by the inability to stop the impulse or the temptation to commit an act harmful to the patient and their environment (Caravolo *et al.* 2009). One of these disorders is hypersexuality. It is defined as a continuous, devastating and persistent need related to the sexual life of a human being (Kaplan *et al.* 1994). It may manifest itself in demanding sexual intercourse (in which orgasm does not bring the desired satisfaction), masturbation, watching pornography on the Internet or contacting sex workers (Gorzowska and Opala 2011). It is estimated that the prevalence of hypersexuality in patients with Parkinson's disease is between 2 and 4% of patients and is comparable to other impulse control disorders (pathological gambling of 1.7–6.1%, compulsive shopping of 0.4–3%) (Weintraub *et al.* 2006; Pontone *et al.* 2006). In the only study published in de novo patients diagnosed with Parkinson's disease, the prevalence of cognitive disorders was similar to that in the general population (Antonini *et al.* 2011). According to some researchers, the results of this study should be interpreted with caution because (1) the frequency of disturbances was estimated using a non-validated tool for people with this condition, (2) compulsive eating was not taken into account, and (3) data from the control group were derived from a previous study of this research team (Weintraub *et al.*, 2013). Although impulse

control disorders occur with similar frequency in men and women, sexual disorders are more commonly reported in men, however, in women, it is more frequently related to shopping or eating (Weintraub *et al.* 2010). Although in literature impulse control disorders were most commonly reported in dopamine agonists treated (Weintraub *et al.* 2010), they were also observed in patients treated with L-DOPA (Molina *et al.* 2000) or those who had undergone deep brain stimulation procedures (Smeding *et al.* 2007). The occurrence of these disorders in patients both pharmacologically treated and with damaged prefrontal cortex or lobes (Simonet *et al.* 2016) may suggest disturbances in many systems. According to current knowledge, pathologies play a key role in impulse control disorders pathophysiology, i.e. (1) mesolimbic pathways, connecting the ventral tegmental area with nucleus accumbens through amygdala and hippocampus; and (2) mesocortical pathway, connecting the ventral tegmental area with prefrontal cortex (Maréchal *et al.* 2015). Pathophysiological processes in the brain areas include prefrontal cortex (related to planning and judgment), ventral striatum (role in the reward system) and amygdala (related to emotions) (Ceravolo *et al.* 2009). In patients with Parkinson's disease, impulse control disorders have a negative impact on daily activities, despite a similar increase in movement symptoms (Voon *et al.* 2011). On the other hand, in this group, non-motor symptoms, such as depression and anxiety, are more frequent and have higher intensity (Voon *et al.* 2011).

Rasagiline-treated patients with hypersexuality

Rasagiline is considered as a well-tolerated drug and as an alternative to L-DOPA and dopamine agonists in patients with mild severity of Parkinson's disease. Until recently, it has not caused sexual disorders, unlike other dopaminergic drugs. Since 2013, a total of five patients with hypersexuality symptoms have been reported, where the occurrence of hypersexuality symptoms were attributed

to rasagiline treatment (Vitale *et al.* 2013; Reyes *et al.* 2014; Dizet & Besson 2015; Simonet *et al.* 2016). The data on the age of these patients, the treatment used and the time elapsed between the onset of the treatment with rasagiline and the onset of symptoms and their disappearance after its discontinuation are summarised in Table 1.

Hypersexuality symptoms in four out of five of the described patients occurred shortly after the onset of rasagiline treatment (3 to 6 weeks). In one of the patients (patient number 1), this period was longer, but it can be explained by a lower intensity of symptoms. In most patients, hypersexuality symptoms resolved soon after the end of treatment (2 weeks to 3 months). As regards patient number 1, the symptoms also resolved, but the authors did not give any information about the timing.

Treatment with rasagiline and hypersexuality

The prevalence of hypersexuality in patients with Parkinson's disease is estimated at 2–4% (Weintraub *et al.* 2006; Pontone *et al.* 2006). Some researchers indicate that it may occur more frequently, but it is not reported by patients due to shame or, as they are convinced, no connection with the administered treatment (Weintraub *et al.* 2009; Weintraub *et al.* 2015).

The onset of symptoms after having started the treatment and their withdrawal after the treatment termination may suggest a relationship with the therapy used. The patients' descriptions reported in literature suggested a connection between impulse control disorders syndromes and treatment with dopamine agonists (Weintraub *et al.* 2010), L-DOPA (Molina *et al.* 2000) or deep brain stimulation (Smeding *et al.* 2007). Although three of the patients reported in this paper had been treated with L-DOPA before rasagiline was included, no symptoms of hypersexuality occurred in them. They appeared only after addition of rasagiline. In literature, there have already been cases reported of patients with hypersexuality symptoms occurring after inclusion of amine oxidase inhibitor;

Table 1 Rasagiline-treated patients with hypersexuality symptoms

	1	2	3	4	5
Age of patients	74 years	51 years	86 years	67 years	60 years
Treatment administered	rasagiline	rasagiline L-DOPA pramipexole	rasagiline	rasagiline L-DOPA	rasagiline L-DOPA
Time of hypersexuality symptoms occurrence from the onset of treatment	2 years	6 weeks	4 weeks	4 weeks	3 weeks
Time of hypersexuality symptoms resolution from the onset of treatment	no data	3 months	2 weeks	8 weeks	4 weeks
Source	Simonet <i>et al.</i> 2016	Reyes <i>et al.</i> 2014	Dizet and Besson 2015	Vitale <i>et al.</i> 2013	Vitale <i>et al.</i> 2013

however, it was selegiline and the cases reported herein are the first ones with such symptoms after rasagiline (Klos *et al.* 2005; Drapier *et al.* 2006).

The exact mechanism of hypersexuality in patients treated with amine oxidase inhibitors is unknown. According to some, quite an important role can be played by increased stimulation of dopaminergic postsynaptic receptors, located in the amygdala and limbic lobe, or activation of dysfunctional cortico-basal loops, connecting the prefrontal cortex with the anterior cingulate cortex through the head of caudate nucleus (Reyes *et al.* 2014; Simonet *et al.* 2016). Others point out the possible stimulation of the serotonergic system (Dizet and Besson 2015). Hypersexuality may be induced by both increased levels of dopamine and reduced serotonin (Guarraci and Bolton 2014).

Although the number of patients described is small, which does not allow us to draw any final conclusions, we can find some similarities between the reported cases. All patients were middle-aged men; the symptoms occurred in them shortly after the start of treatment and they resolved after the treatment discontinuation (Vitale *et al.* 2013; Reyes *et al.* 2014; Dizet & Besson 2015; Simonet *et al.* 2016).

Literature on treatment of patients with Parkinson's disease with hypersexuality symptoms is limited. Results of long-term follow-up studies, although carried out on small groups of patients, indicate that discontinuation of dopamine agonists should lead to a significant decrease or complete elimination of impulse control disorders, as it was the case in the described patients (Mamikonyan *et al.* 2008). If this does not prove to be effective, some suggest replacing dopamine agonist with the L-DOPA (Mamikonyan *et al.* 2008), though sometimes it is also necessary to reduce the dose of L-DOPA (Gallagher *et al.* 2007). While reducing doses of dopaminergic drugs leads to increased motoric symptoms, for some patients it is more acceptable than impulse control disorders (Tyne *et al.* 2004). Atypical antipsychotic drugs, although effective in the treatment of pathological gambling, can have a negative impact on the motor functions (Driver-Dunckley *et al.* 2003; Sevincok *et al.* 2007). Considering that

hypersexuality may be facilitated by both increased levels of dopamine and a decrease in serotonin, it is suggested that antidepressants and mood stabilisers (Driver-Dunckley *et al.* 2003; Molina *et al.* 2000; Guarraci and Bolton 2014) may be beneficial. In a double-blind placebo study, the effectiveness of Selective serotonin reuptake inhibitors – citalopram – was confirmed (Wainberg *et al.* 2006).

Studies of the general population and large groups of people with Parkinson's disease suggest that factors increasing the risk of impulse control disorders syndrome are as follows: younger age (under 65), smoking cigarettes and positive family history of gambling (Slutske *et al.* 2000; Petry *et al.* 2005; Grucza *et al.* 2007; Weintraub *et al.* 2010). Patients with hypersexuality symptoms did not smoke during the treatment with rasagiline and the family history of gambling was negative. Apart from the number of patients, the limitation of this work is its retrospective character, which limits the availability of data to the scope published by the authors of the aforementioned papers (Vitale *et al.* 2013; Reyes *et al.* 2014; Dizet & Besson 2015; Simonet *et al.* 2016).

Conclusions

Although the study group is small, which does not allow conclusions to be drawn, it seems that in the case of patients with Parkinson's disease one should consider the possibility of hypersexuality occurrence after inclusion of rasagiline in the treatment. Therefore, after the introduction of rasagiline, it is advisable to include hypersexuality-related symptoms in the medical interview. Validated questionnaires can be helpful (Weintraub *et al.* 2009; Weintraub *et al.* 2012). It should also be noted that sexual disorders exert a negative impact on the patients' quality of life. Further prospective studies are needed to confirm the relationship between rasagiline and hypersexuality and to identify potential risk factors for sexual disorders in these patients. This seems to be important, given that rasagiline is perceived as a well-tolerated drug and is an alternative to L-DOPA and dopamine agonists in patients with mild degree of Parkinson's disease. ■

Inhibitory monoaminooksydazy w leczeniu choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona (*Parkinson disease*) jest drugim pod względem częstości występowania schorzeniem neurodegeneracyjnym. Szacuje się, że choruje na nią około 1% osób powyżej 60. roku życia (de Lau i Breteler 2006). W jej leczeniu stosowane są (poza lewodopą oraz agonistami dopaminy) inhibitory monoaminooksydazy typu B

(*monoamine oxidase type B inhibitors MAO-B*). Poprzez blokowanie tego enzymu zapobiegają rozpadowi dopaminy i tym samym zwiększają jej dostępność w szczelinie synaptycznej (Vitale i wsp. 2013). Do inhibitorów monoaminooksydazy typu B należą selegilina oraz rasagilina. Siła działania rasagiliny jest około 5–15 razy większa niż zarejestrowanej wcześniej selegiliny (Youdim i wsp. 2001). Podobnie jak ona jest metabolizowana w wątrobie, ale w odróżnieniu od selegiliny metabolitami rasagiliny

nie są pochodne amfetaminy, ale aminoindan (Youdim i wsp. 2001). U chorych leczonych inhibitorami monoaminooksydazy spożywających duże ilości tyraminy (np. w dojrzałych serach lub czerwonym winie) może dojść do wystąpienia tak zwanego *cheese effect* (reakcji presyjnej po spożyciu tyraminy), który może prowadzić do nagłych wzrostów ciśnienia tętniczego (Marley i Blackwell 1970). Chociaż dotyczy to głównie inhibitorów monoaminooksydazy typu A to może on wystąpić przy stosowaniu selegiliny w dużych dawkach (Heinonen i Lammintausta 1991). Badania przeprowadzone u chorych leczonych rasagiliną nie potwierdziły ryzyka wystąpienia reakcji presyjnej po spożyciu tyraminy (Goren 2010; de Marcaida 2006). Aminoindan nie jest pochodną amfetaminy, a dzięki temu jest mniej neurotoksyczny, a zdaniem niektórych ma nawet właściwości neuroprotektoryjne (Sterling i wsp. 1998; Bar-Am i wsp. 2007). Ponadto pochodne amfetaminy mogą prowadzić do wystąpienia uzależnienia (Rascol i wsp. 2005B). Chorzy z hiperseksualnością podobnie jak uzależnieni od innych substancji kontynuują swoje zachowania pomimo negatywnych ich konsekwencji (Kuhn i Gallinat 2016). Współwystępowanie hiperseksualności i uzależnień jest wysokie i szacowane jest od 40 do 70% (Kuhn i Gallinat 2016). Pochodne amfetaminowe mogą powodować bezsenność oraz pobudzenia w godzinach wieczornych, szczególnie u osób w starszym wieku (Białecka 2011).

Rasagilina stosowana jest w monoterapii lub jako terapia uzupełniająca (wzmacnia wówczas działanie lewodopy) u chorych leczonych lewodopą zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej postaci choroby Parkinsona (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005, Rascol i wsp. 2005). Jej skuteczność w leczeniu objawowym potwierdzono w wielu badaniach (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005, Rascol i wsp. 2005, Olanow i wsp. 2009) i zgodnie z wytycznymi EFNS rasagilina uzyskała poziom rekomendacji „A” (Ferreira i wsp. 2013). Generalnie leczenie rasagiliną jest dobrze tolerowane (Parkinson Study Group 2001; Parkinson Study Group 2005). Objawami ubocznymi, które najczęściej związane są z przyjmowaniem tego leku są: bezsenność, bóle głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, nudności oraz biegunka.

Zaburzenia kontroli impulsów w chorobie Parkinsona

Terminem „zaburzenia kontroli impulsów” (ICDs, *impulse control disorders*) określa się grupę złożonych zaburzeń zachowania charakteryzującą się brakiem możliwości powstrzymania się impulsowi lub pokusie dokonania czynu szkodliwego dla samego chorego i jego otoczenia (Caravolo i wsp. 2009). Jednym z tych zaburzeń jest hiperseksualność (*hypersexuality*). Definiowana jest jako ciągła, wyniszczająca i uporczywa potrzeba związana z życiem seksualnym człowieka (Kaplan i wsp. 1994). Może objawiać się domaganiem się stosunków seksualnych (w których

orgazm nie przynosi pożądanej satysfakcji), masturbacją, oglądaniem pornografii w Internecie lub kontaktami z osobami świadczącymi usługi seksualne (Gorzowska i Opala 2011). Szacuje się, że częstość występowania hiperseksualności u osób z leczoną chorobą Parkinsona (PD, Parkinson disease) wynosi od 2 do 4% chorych i jest porównywalna z innymi zaburzeniami kontroli impulsów (patologiczny hazard – 1,7–6,1%, kompulsywne zakupy – 0,4–3%) (Weintraub i wsp. 2006; Pontone i wsp. 2006). W jedynym opublikowanym badaniu u chorych z *de novo* rozpoznaną chorobą Parkinsona częstość występowania zaburzeń poznawczych była podobna jak w ogólnej populacji (Antonini i wsp. 2011). Zdaniem niektórych badaczy wyniki tego badania należy interpretować z ostrożnością z uwagi na to, że: częstość występowania zaburzeń oszacowano za pomocą niezwalidowanego narzędzia dla osób z tym schorzeniem, nie uwzględniono kompulsywnego jedzenia, a dane z grupy kontrolnej pochodziły z poprzedniego badania tego zespołu badaczy (Weintraub i wsp. 2013). Chociaż zaburzenia kontroli impulsów występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, to u mężczyzn częściej opisywane są zaburzenia seksualne, a u kobiet związane z zakupami lub jedzeniem (Weintraub i wsp. 2010). Chociaż w literaturze wystąpienie zaburzeń kontroli impulsów opisywano najczęściej u chorych leczonych agonistami dopaminy (Weintraub i wsp. 2010) to obserwowano je również u chorych leczonych lewodopą (Molina i wsp. 2000) czy po zabiegach głębokiej stymulacji mózgu (Smeding i wsp. 2007). Wystąpienie tych zaburzeń zarówno u leczonych farmakologicznie, jak i po uszkodzeniach kory przedczołowej lub płatów skroniowych (Simonet i wsp. 2016) może sugerować zaburzenia w zakresie wielu układów. Zgodnie z obecną wiedzą kluczową rolę w patofizjologii zaburzeń kontroli impulsów odgrywają szlaki: mezolimbiczny, łączący pole brzuszne nakrywki z jądrem półleżącym poprzez ciało migdałowe i hipokamp, oraz mezkortykalny, łączący pole brzuszne nakrywki z korą przedczołową (Maréchal i wsp. 2015). Do objętych procesem patofizjologicznym obszarów mózgu należą: kora przedczołowa (związana z planowaniem i osądem), prążkowie brzuszne (rola w układzie nagrody) oraz ciało migdałowe (powiązane z emocjami) (Ceravolo i wsp. 2009). U osób z chorobą Parkinsona zaburzenia kontroli impulsów wpływają negatywnie na aktywności dnia codziennego pomimo podobnego nasilenia objawów ruchowych (Voon i wsp. 2011). Natomiast w grupie tej częściej występują i mają większe nasilenie objawy pozaruchowe, takie jak depresja czy lęk (Voon i wsp. 2011).

Chorzy z hiperseksualnością leczeni rasagiliną

Rasagilina jest postrzegana jako lek dobrze tolerowany stanowiący alternatywę dla lewodopy oraz agonistów dopaminy u chorych z niewielkim nasileniem objawów choroby Parkinsona. Do niedawna nie powodowała

zaburzeń seksualnych w odróżnieniu od innych leków dopaminergicznych. Od 2013 r. opisano łącznie pięciu chorych, u których wystąpienie objawów hiperseksualności łącznie z leczeniem rasagiliną (Vitale i wsp. 2013; Reyes i wsp. 2014; Dizet i Besson 2015; Simonet i wsp. 2016). Dane dotyczące wieku tych chorych, stosowanego leczenia oraz czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia rasagiliną do wystąpienia objawów oraz ich ustąpienia po jego zaprzestaniu, podsumowano w tabeli 1.

Objawy hiperseksualności u czterech z pięciu opisywanych chorych wystąpiły wkrótce po rozpoczęciu leczenia rasagiliną (od 3 do 6 tygodni). U jednego z chorych (chory numer 1) okres ten był dłuższy, ale można to tłumaczyć mniejszym nasileniem objawów. U większości chorych objawy hiperseksualności ustąpiły niedługo po zakończeniu leczenia (od 2 tygodni do 3 miesięcy). U chorego numer 1 objawy również ustąpiły, ale autorzy nie podali w pracy informacji, w jakim czasie.

Leczenie rasagiliną a hiperseksualność

Częstość występowania hiperseksualności u osób z chorobą Parkinsona szacowana jest od 2 do 4 % (Weintraub i wsp. 2006; Pontone i wsp. 2006). Niektórzy badacze wskazują, że może ona występować częściej, ale nie jest zgłaszana przez chorych z powodu wstydu lub braku związku w ich opinii ze stosowanym u nich leczeniem (Weintraub i wsp. 2009; Weintraub i wsp. 2015).

Wystąpienie objawów po rozpoczęciu leczenia i ich ustąpienie po jego zakończeniu może sugerować związek ze stosowaną terapią. Opublikowane w literaturze opisy chorych sugerowały związek między występowaniem zespołów zaburzeń kontroli impulsów, a leczeniem z zastosowaniem agonistów dopaminy (Weintraub i wsp. 2010), lewodopy (Molina i wsp. 2000) lub głębokiej stymulacji mózgu (Smeding i wsp. 2007). Chociaż trzech z opisywanych w tej pracy chorych leczonych było lewodopą przed włączeniem resagiliny to objawy hiperseksualności u nich nie występowały. Pojawiły się dopiero po dodaniu

rasagiliny. W literaturze opisywano już przypadki chorych u których objawy hiperseksualności wystąpiły po włączeniu inhibitora aminooksydazy, ale była to selegilina, zaś opisane tutaj są pierwszymi po rasagilinie (Klos i wsp. 2005; Drapier i wsp. 2006).

Dokładny mechanizm wystąpienia hiperseksualności u chorych leczonych inhibitorami aminomonooksydazy nie jest znany. Zdaniem niektórych rolę może odgrywać zwiększona stymulacja postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych zlokalizowanych w ciele migdałowatym oraz płacie limbicznym lub aktywacja dysfunkcyjnych pętli korowo-podstawnych łączących korę przedczołową z przednim zakrętem obręczy przez głowę ciała ogoniastego (Reyes i wsp. 2014; Simonet i wsp. 2016). Inni zwracają uwagę na możliwą stymulację układu serotonergicznego (Dizet i Besson 2015). Do hiperseksualności może prowadzić zarówno zwiększenie poziomu dopaminy, jak i obniżenie serotoniny (Guarraci i Bolton 2014).

Chociaż liczebność opisywanej grupy chorych jest mała, co nie pozwala na wyciąganie ostatecznych wniosków, to można doszukiwać się pewnych podobieństw między opisanymi przypadkami. Wszyscy chorzy byli mężczyznami w średnim wieku, objawy wystąpiły u nich wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustąpiły po jego zakończeniu (Vitale i wsp. 2013; Reyes i wsp. 2014; Dizet i Besson 2015; Simonet i wsp. 2016).

Dostępne w literaturze dane dotyczące leczenia u osób z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły objawy hiperseksualności, są ograniczone. Wyniki długotrwałych aczkolwiek prowadzonych na małych grupach chorych badań *follow-up* wskazują, że przerwanie leczenia agonistami dopaminy ma prowadzić do znacznego zmniejszenia się lub całkowitego ustąpienia zaburzeń kontroli impulsów, jak to miało miejsce u opisywanych chorych (Mamikonyan i wsp., 2008). Jeśli nie okaże to się skuteczne, niektórzy sugerują zamianę agonisty dopaminy na lewodopę (Mamikonyan i wsp. 2008), choć czasami również konieczne jest zmniejszenie dawki lewodopy (Gallagher i wsp. 2007). Chociaż zmniejszenie dawek leków dopaminergicznych prowadzi do nasilenia objawów

Tabela 1 Chorzy leczeni rasagiliną, u których wystąpiły objawy hiperseksualności

	1	2	3	4	5
Wiek chorych	74 lata	51 lat	86 lat	67 lat	60 lat
Stosowane leczenie	rasagilina	rasagilina lewodopa pramipeksol	rasagilina	rasagilina lewodopa	rasagilina lewodopa
Czas wystąpienia objawów hiperseksualności od rozpoczęcia leczenia rasagiliną	2 lata	6 tygodni	4 tygodnie	4 tygodnie	3 tygodnie
Czas ustąpienia objawów hiperseksualności od zakończenia leczenia rasagiliną	brak danych	3 miesiące	2 tygodnie	8 tygodni	4 tygodnie
Źródło	Simonet i wsp. 2016	Reyes i wsp. 2014	Dizet i Besson 2015	Vitale i wsp. 2013	Vitale i wsp. 2013

ruchowych, to dla niektórych chorych jest to bardziej akceptowalne niż zaburzenia kontroli impulsów (Tyne i wsp. 2004). Atypowe leki przeciwpsychotyczne chociaż skuteczne w leczeniu patologicznego hazardu mogą mieć negatywny wpływ na funkcje ruchowe (Driver-Dunckley i wsp. 2003; Sevincok i wsp. 2007). Biorąc pod uwagę, że do hiperseksualności może prowadzić zarówno zwiększenie poziomu dopaminy, jak i obniżenie serotoniny, sugeruje się, że korzystne może być zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz stabilizatorów nastroju (Driver-Dunckley i wsp. 2003; Molina i wsp. 2000; Guarraci i Bolton 2014). W jednym podwójnie zaślepionym badaniu z grupą placebo potwierdzono skuteczność selektywnego inhibitora zwrotnego wchłaniania serotoniny – citalopramu (Wainberg i wsp. 2006).

Zarówno badania populacji ogólnej, jak i na dużych grupach osób z chorobą Parkinsona sugerują, że czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zespołu zaburzeń kontroli impulsów są: młodszy wiek (poniżej 65 lat), palenie tytoniu oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hazardu (Slutske i wsp. 2000; Petry i wsp. 2005; Grucza i wsp. 2007; Weintraub i wsp. 2010). Chorzy, u których objawy hiperseksualności wystąpiły podczas leczenia rasagiliną, nie palili tytoniu, a wywiad rodzinny w kierunku hazardu był negatywny. Poza liczebnością chorych ograniczeniem tej pracy jest jej retrospektywny charakter, co

ogranicza dostępność danych do zakresu opublikowanego przez autorów wspomnianych prac (Vitale i wsp. 2013; Reyes i wsp. 2014; Dizet i Besson 2015; Simonet i wsp. 2016).

Wnioski

Chociaż badana grupa jest mała, co nie pozwala na wyciągnięcie wniosków, to wydaje się, że u osób z chorobą Parkinsona należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia hiperseksualności po włączeniu rasagiliny. W związku z powyższym po włączeniu rasagiliny wskazane jest poszerzenie wywiadu lekarskiego o objawy związane z hiperseksualnością. Pomocne mogą być walidowane kwestionariusze (Weintraub i wsp. 2009; Weintraub i wsp. 2012). Ponadto należy pamiętać o negatywnym wpływie zaburzeń seksualnych na jakość życia chorych. Konieczne są dalsze prospektywne badania w celu potwierdzenia związku między stosowaniem rasagiliny a hiperseksualnością oraz identyfikacja potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń seksualnych u tych chorych. Wydaje się to istotne, biorąc pod uwagę, że rasagilina jest postrzegana jako lek dobrze tolerowany i stanowi alternatywę dla lewodopy oraz agonistów dopaminy u chorych z niewielkim nasileniem objawów choroby Parkinsona. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

The author composed this article by herself, according with own conception. / Autor przygotował cały artykuł samodzielnie, zgodnie ze swoją koncepcją.

References / Piśmiennictwo

- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 464–468.
- Bar-Am O, Amit T, Youdim MB. Aminoindan and hydroxy-aminoindan, metabolites of rasagiline and lisdostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. *J Neurochem* 2007; 103: 500–508.
- Białycka M. Leczenie choroby Parkinsona – Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich. In: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (eds) *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Via Medica, Gdańsk 2011, 175–198.
- Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 Dec;15 Suppl 4: S111–S115.
- Dizet S and Besson G. Rasagiline-associated Hypersexuality. *J Neurol Neurolog Disord* 2015; 2(2): 1–2.
- Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Derkinderen P, Damier P, Allain H et al. Pathological gambling secondary to dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Psychiatry Res* 2006; 144: 241–244.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 422–423.
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 5–15.
- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Movement Disord* 2007; 22, 1757–1763.
- Goren T. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor rasagiline. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50(12): 1420–1428.
- Gorzowska A, Opala G. Zespół dysregulacji dopaminergicznej i zaburzeń kontroli impulsów. In: Sławek J, Friedman A,

- Bogucki A, Opala G. (eds.) Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Via Medica; Gdańsk 2011, 152–156.
12. Grucza RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry* 2007; 48(2): 124–131.
 13. Guarraci FA, Bolton JL. “Sexy stimulants”: the interaction between psychomotor stimulants and sexual behavior in the female brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 121: 53–61.
 14. Heinonen EH, Lammintausta R. A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand Suppl* 1991; 136: 44–59.
 15. Kaplan H, Saddock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore, MD; Williams and Wilkins 1994.
 16. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjunctive dopamine agonist therapy in Parkinson’s disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005 Sep; 11(6): 381–386.
 17. Kühn S and Gallinat J. Neurobiological Basis of Hypersexuality. *Int Rev Neurobiol* 2016; 129: 67–83.
 18. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525–535.
 19. de Marcaida JA. Effects of tyramine administration in Parkinson’s disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov Disord* 2006; 21(10): 1716.
 20. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE *et al.*: Long term follow up of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2008; 23: 75–80.
 21. Marley E and Blackwell B. Interactions of monoamine oxidase inhibitors, amines, and foodstuffs. *Adv Pharmacol Chemother* 1970; 8: 185–349.
 22. Maréchal E, Denoiseux B, Thys E, *et al.* Impulse control disorders in Parkinson’s disease: an overview from neurobiology to treatment. *J Neurol* 2015; 262(1): 7–20.
 23. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M *et al.* Pathologic gambling in Parkinson’s disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15(5): 869–872.
 24. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A *et al.* A double-blind delayed-start trial of rasagiline in Parkinson’s disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268–1278.
 25. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002 Dec; 59(12): 1937–1943.
 26. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005 Feb; 62(2): 241–248.
 27. Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(5): 564–574.
 28. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67(7): 1258–1261.
 29. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F *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. *Lancet* 2005; 365(9463): 947–954.
 30. Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson’s disease – a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005B Oct; 6(12): 2061–2075.
 31. Reyes D, Kurako K, Galvez-Jimenez N. Rasagiline induced hypersexuality in Parkinson’s disease. *J Clin Neurosci* 2014 Mar; 21(3): 507–508.
 32. Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:107–108.
 33. Simonet C, Fernández B, Cerdán DM, Duarte J. Hypersexuality induced by rasagiline in monotherapy in Parkinson’s disease. *Neurol Sci* 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]
 34. Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(7): 666–673.
 35. Smeding HMM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 517–519.
 36. Sterling J, Veinberg A, Lerner D, Goldenberg W, Levy R, Youdim M, *et al.* R (+) N-propargyl-1-aminoinandan (rasagiline) and derivatives: highly selective and potent inhibitors of monoamine-oxidase B. *J Neural Transm Suppl* 1998; 52: 301–305.
 37. Tyne H., Medley G, Ghadiali F, Steiger MJ. Gambling in Parkinson’s disease. *Mov. Disord* 2004; 19 (suppl 9): S195.
 38. Vitale C, Santangelo G, Erro R, Errico D, Manganelli F, Improta I *et al.* Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson’s disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Apr; 19(4): 483–484.
 39. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case — control study. *Ann Neurol* 2011; 69: 986–996.
 40. Wainberg ML, Muench F, Morgenstern J, Hollander E, Irwin TW, Parsons JT *et al.* A double-blind study of citalopram versus placebo in the treatment of compulsive sexual behaviors in gay and bisexual men. *J Clin Psychiatry* 2006 Dec; 67(12): 1968–1973.
 41. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales K, Duda J *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63(7): 969–973.
 42. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED *et al.* Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2009 Jul 30; 24(10): 1461–1467.
 43. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf A, Stacy M, Voon V *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients *Arch Neurol* 2010 May; 67(5): 589–595.
 44. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson’s disease-rating scale. *Mov Disord* 2012; 27: 242–247.
 45. Weintraub D, Papay K, Siderowf A *et al.* Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2013; 80(2): 176–180.
 46. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2015 Feb; 30(2): 121–127.
 47. Youdim MB, Wadia A, Tatton W, Weinstock M. The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Jun; 939: 450–458.