

Alina Borkowska<sup>1</sup>, Janusz Rybakowski<sup>2</sup>

## Wpływ preparatu olanzapiny (Zolafren) na funkcje poznawcze w schizofrenii

*The effect of olanzapine (zolafren) on cognitive functions in schizophrenia*

<sup>1</sup> Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

### Streszczenie

W niniejszej pracy oceniano wpływ leczenia preparatem generycznym olanzapiny (Zolafren – firmy ADAMED) na sprawność różnych aspektów pamięci operacyjnej i na fluencję słowną u chorych na schizofrenię. W badaniu uczestniczyło 33 chorych na schizofrenię (18 mężczyzn i 15 kobiet), w wieku 20–48 (średnio  $32 \pm 9$ ) lat. Do oceny nasilenia objawów psychopatologicznych choroby zastosowano skalę Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), a do oceny funkcji poznawczych testy neuropsychologiczne: Test Łączenia Punktów (TMT), Test Stroopa, Test Fluencji Słownej i Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). Badanie kliniczne i neuropsychologiczne przeprowadzono przed rozpoczęciem obecnego leczenia Zolafrenem oraz po miesiącu i trzech miesiącach jego podawania. Po miesiącu leczenia dobową dawkę leku wynosiła 10–20 (średnio  $14,2 \pm 3,6$ ) mg/dobę, a po trzech miesiącach 5–20 mg (średnio  $13,0 \pm 3,6$ ) mg/dobę.

Stwierdzono pozytywny wpływ leczenia Zolafrenem na objawy psychopatologiczne choroby oraz dysfunkcje poznawcze, takie jak szybkość psychomotoryczna (TMT A), wzrokowo-przestrzenna pamięć operacyjna (TMT B), funkcje werbalne (Test Stroopa i fluencji słownej) oraz pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (test WCST). Korzystny wpływ leku na funkcje poznawcze jest szczególnie wyraźny po 3 miesiącach leczenia.

### Summary

In this study, the effect of treatment with the generic form of olanzapine (Zolafren, produced by ADAMED company) on different aspects of working memory and verbal fluency in schizophrenic patients was investigated. Thirty-three schizophrenic patients (18 male and 15 female), aged 20–48 (mean  $32 \pm 9$ ) years, participated in this research. Psychopathological symptoms were evaluated using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and for cognitive assessment Trail Making Test (TMT), Stroop Test, Verbal Fluency Test and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were used. The clinical and neuropsychological evaluation was done before, and after 1, and 3 months of Zolafren administration. The daily dose of Zolafren was 10–20 (mean  $14,2 \pm 3,6$ ) mg/day after 1 month of treatment, and 5–20 (mean  $13,0 \pm 3,6$ ) mg/day after 3 months.

The positive effect of Zolafren treatment was found on psychopathological symptoms and on cognitive functions, such as psychomotor speed (TMT A), visuospatial working memory (TMT B), verbal functions (Stroop Test and Verbal Fluency) and on working memory and executive functions (WCST). Favorable effect of the drug on cognitive functions was especially evident after 3 months of treatment.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, funkcje poznawcze, olanzapina

**Key words:** schizophrenia, cognitive functions, olanzapine

---

## Wstęp

Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii stanowią ważny element obrazu klinicznego choroby oraz odgrywają znaczącą rolę w jej etiopatogenezie. Szczególnie istotne w schizofrenii są zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, związane z nieprawidłową czynnością kory przedczołowej mózgu. Od roku 1990 stanowią one jeden z obszarów oddziaływań terapeutycznych. Okazało się, że leczenie neuroleptyczne, zwłaszcza przy zastosowaniu leków neuroleptycznych II generacji może modyfikować przebieg dysfunkcji poznawczych. Szczególną uwagę zwraca się na konieczność jak najwcześniejszej interwencji terapeutycznej (głównie farmakologicznej), która mogłaby zapobiec nasilaniu się deficytów poznawczych w dalszym przebiegu choroby. Wykazano, że nowe leki atypowe mogą w istotnym stopniu łagodzić objawy deficytów poznawczych w schizofrenii, chociaż dotychczasowe obserwacje wskazują, że ich działanie na poszczególne obszary funkcji poznawczych jest zróżnicowane (Peuskens i wsp., 2005).

Doświadczenia ze stosowaniem olanzapiny wskazują, że lek ten powoduje istotną poprawę wielu obszarów funkcji poznawczych, szczególnie zaś funkcji werbalnych, jak np. fluencji słownej oraz pamięci i uczenia słownego. Lek poprawia także szybkość reakcji, jak również niektóre aspekty funkcji wykonawczych mierzonych testem Stroopa. Nieco mniejszy wpływ, zwłaszcza w trakcie leczenia krótkoterminowego, wywierała olanzapina na pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze mierzone testem sortowania kart Wisconsin oraz na procesy przetwarzania informacji wzrokowo-motorycznych (Ho i wsp., 1999; Purdon i wsp., 2000; Borkowska i wsp., 1999; Rybakowski i Borkowska, 2001).

W badaniach wykonanych w krajach skandynawskich stwierdzono, że leczenie olanzapiną powoduje istotną poprawę funkcjonowania psychospołecznego chorych i subiektywne poczucie lepszej jakości życia (Naber i wsp., 2005). W badaniach włoskich stwierdzono istotną poprawę funkcji wykonawczych w trakcie długotrwałego leczenia olanzapiną, która korelowała z poprawą w skali jakości życia (Stratta i wsp., 2005).

W niniejszej pracy oceniano wpływ leczenia preparatem generycznym olanzapiny (Zolafren – firmy ADAMED) na sprawność różnych aspektów pamięci operacyjnej i na fluencję słowną u chorych na schizofrenię.

## Osoby badane

Grupę badaną stanowiły 33 osoby chore na schizofrenię (15 kobiet i 18 mężczyzn), w wieku 20–48 (średnia wieku  $32 \pm 9$ ) lat. Rozpoznanie schizofrenii postawiono u nich zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10. Dotychczasowy czas trwania choroby wynosił od 1–18 lat (średnio  $5,3 \pm 5$  lat). Liczba dotychczas przebytych ostrych epizodów choroby wynosiła 1–8 (średnio  $3,2 \pm 2$ ). 24 osoby nie pobierały żadnych leków neuroleptycznych przez okres od 2–24 tygodni. U 7 osób dokonano zmiany leczenia z oryginalnego preparatu olanzapiny (Zy-

prexa), a u 1 osoby zmiany z dotychczasowego leczenia risperidonem. Badanie kliniczne i neuropsychologiczne przeprowadzono przed rozpoczęciem obecnego leczenia olanzapiną (preparat Zolafren) oraz po miesiącu i trzech miesiącach jego podawania. W trakcie oceny po miesiącu przyjmowania dobową dawkę leku wynosiła 10–20 (średnio  $14,2 \pm 3,6$  mg/dobę), a po trzech miesiącach 5–20 mg (średnio  $13,0 \pm 3,6$ ) mg/dobę.

## Metody badań

Oceny nasilenia objawów psychopatologicznych schizofrenii dokonano przy pomocy skali psychometrycznej Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, 1987).

Badanie funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu następujących testów neuropsychologicznych:

- a. Testu Łączenia Punktów (Trial Making Test – TMT) A i B. Część A tego testu polegająca na jak najszybszym połączeniu kół oznaczonych kolejnymi cyframi bada szybkość psychomotoryczną, zaś część B służy do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i polega na połączeniu naprzemiennie kół oznaczonych kolejnymi cyframi i literami (Reitan, 1958).
- b. Testu Stroopa (Color-Word Interference test). Test ten składa się z dwóch części, pierwszej oceniającej szybkość czytania nazw kolorów i drugiej, polegającej na nazywaniu koloru druku słowa, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnatem, służącej do oceny werbalnej pamięci operacyjnej (Stroop, 1935).
- c. Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST), który jest najważniejszym testem do badania pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. W ocenie wyników testu bierze się pod uwagę liczbę popełnionych błędów perseweracyjnych (*PR – perseverative errors*), liczbę błędów nieperseweracyjnych (*NP – nonperseverative errors*) a także liczbę poprawnie ułożonych kategorii (*CC – correct categories*) (Heaton, 1993).
- d. Testu Fluencji Słownej, test literowy (formalne kryterium reakcji). W teście tym zadaniem osoby badanej jest wypowiedzenie jak największej liczby słów rozpoczynających się na podaną literę alfabetu (F, A, S), w czasie 1 minuty na każdą literę. Oceniano liczbę poprawnie wypowiedzianych słów w ciągu 3 minut.

## Wyniki badań

W tabeli 1 przedstawiono wyniki w skali PANSS przed leczeniem, a także po miesiącu i trzech miesiącach leczenia preparatem olanzapiny (Zolafren).

Jak wynika z tabeli 1, stosowanie leku powodowało istotną poprawę w zakresie objawów psychopatologicznych w skali PANSS.

Tabela 1. Wyniki w skali PANSS przed leczeniem oraz po miesiącu i trzech miesiącach leczenia preparatem olanzapiny (Zolafren) u badanych 33 chorych na schizofrenię

PANSS	Przed leczeniem	1 miesiąc leczenia	3 miesiące leczenia
Wynik całkowity	103,9 ± 14,5	66,7 ± 13,0*	63,8 ± 10,7*
Objawy pozytywne	22,3 ± 6,3	10,8 ± 2,3*	9,6 ± 3,2*
Objawy negatywne	30,3 ± 6,0	22,1 ± 7,2*	21,2 ± 6,2*
Pozostała psychopatologia	51,2 ± 10,8	33,8 ± 7,7*	33,1 ± 6,6*

Zmiana istotna vs przed leczeniem \*  $p < 0,001$ ; ANOVA Friedmana

Tabela 2 obrazuje wyniki uzyskiwane w testach neuropsychologicznych przez badanych chorych.

Tabela 2. Wyniki w testów neuropsychologicznych przed leczeniem oraz po miesiącu i trzech miesiącach leczenia preparatem olanzapiny (Zolafren) u badanych 33 chorych na schizofrenię

	Przed leczeniem	1 miesiąc leczenia	3 miesiące leczenia
TMT A (sek)	61,3 ± 27,3	48,2 ± 18,9**	39,4 ± 14,3***
TMT B (sek)	124,1 ± 35,4	98,8 ± 28,9**	83,7 ± 27,4***
Stroop A (sek)	32,6 ± 11,2	30,4 ± 13,3	29,5 ± 11,7*
Stroop B (sek)	101,3 ± 46,6	79,6 ± 22,6**	77,2 ± 22,3**
Fluencja słowna (liczba słów)	28,7 ± 10,0	28,4 ± 9,3	35,4 ± 11,1***
WCST N-P	16,6 ± 8,0	16,1 ± 7,8	13,4 ± 6,3*
P	21,7 ± 12,6	20,8 ± 9,9	16,9 ± 11,5*
CC	3,5 ± 1,8	3,5 ± 1,8	4,1 ± 1,5*
% konc	49,8 ± 20,0	53,8 ± 18,5	59,3 ± 14,0***

Zmiana istotna \*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; ANOVA Friedmana

Stwierdzono istotną poprawę w zakresie wykonania testu TMT A i B, testu Stroopa A i B oraz fluencji słownej. Poprawa wykonania w tych testach osiągnęła znamienność statystyczną po 3 miesiącach leczenia.

W teście WCST następowała systematyczna poprawa wykonania w zakresie błędów perseweracyjnych, nieperseweracyjnych, procentu odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną oraz w zakresie liczby ułożonych kategorii. Również w tym teście, w porównaniu z wynikami początkowymi istotna zmiana nastąpiła po trzech miesiącach leczenia.

W tabeli 3 przedstawiono korelacje pomiędzy poprawą objawową w skali PANSS, a poprawą wykonania testów neuropsychologicznych u badanych chorych.

Po miesiącu leczenia stwierdzono istotną korelację pomiędzy poprawą ocenianą w skali PANSS (całkowita ilość punktów, nasilenie objawów negatywnych), a wykonaniem testu Stroopa B. Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono korelację pomiędzy stopniem poprawy w skali PANSS (całkowita ilość punktów), a poprawą wykonania testu TMT A i B oraz WCST (liczbą poprawnie ułożonych kategorii). Wykazano także korelację pomiędzy stopniem poprawy w zakresie objawów ne-

Tabela 3. Korelacje pomiędzy stopniem poprawy objawowej, a poprawą wykonania testów neuropsychologicznych u badanych chorych

	R – Spearmana
<b>1 miesiąc leczenia</b>	
PANSS całkowity & Stroop B	0,35
PANSS negatywne & Stroop B	0,36
<b>3 miesiące leczenia</b>	
PANSS całkowity & TMT A	0,36
& TMT B	0,37
& WCST CC	-0,38
PANSS negatywne & TMT A	0,34
& WCST P	0,38
& WCST CC	0,37

Korelacje znamienne  $p < 0,05$

gatywnych mierzonych skalą PANSS, a poprawą wykonania testu TMT A i WCST (liczba błędów perseweracyjnych i liczba poprawnie ułożonych kategorii).

Wysokość dawki dobowej preparatu olanzapiny (Zolafren) po miesiącu leczenia wykazywała korelację ze stopniem zmniejszenia błędów nieperseweracyjnych w teście WCST zarówno po miesiącu ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,053$ ), jak i 3 miesiącach leczenia ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ).

Dłuższy czas poprzedniego systematycznego leczenia neuroleptykiem atypowym: olanzapiną lub risperidonem korelował z lepszą poprawą w zakresie objawów w skali PANSS, całkowity ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,001$ ), objawów pozytywnych ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), objawów negatywnych ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ), po miesiącu leczenia preparatem Zolafren, natomiast po 3 miesiącach stwierdzono korelację ze zmniejszeniem całkowitej liczby punktów w skali PANSS ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono korelacji między długością dotychczasowego systematycznego leczenia, a poprawą wykonania testów neuropsychologicznych.

Analizowano również, czy długość okresu, w którym nie stosowano leczenia farmakologicznego, ma znaczenie dla stopnia poprawy objawowej oraz wykonania testów neuropsychologicznych. Okazało się, że większa poprawa w zakresie objawów wytwórczych wystąpiła u osób z krótszą przerwą w leczeniu ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), natomiast nie była związana ze stopniem poprawy wykonania testów neuropsychologicznych.

## Omówienie wyników

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy świadczą o korzystnym działaniu preparatu olanzapiny (Zolafren) na objawy psychopatologiczne schizofrenii, mierzone skalą PANSS, a także na wyniki testów neuropsychologicznych. Poprawa wykonania testów neuropsychologicznych następowała systematycznie, zaś największy poziom osiągnęła po dłuższym – 3 miesięcznym podawaniu leku.

Uzyskane wyniki są zgodne z naszymi wcześniejszymi badaniami, których celem była ocena wpływu risperidonu, olanzapiny i fenotiazyn na funkcje poznawcze, mierzone za pomocą testów neuropsychologicznych oceniających różne aspekty pamięci operacyjnej oraz funkcje wykonawcze. Stwierdziliśmy, że neuroleptyki atypowe działają korzystniej na te funkcje, w porównaniu z neuroleptykami typowymi. Risperidon powodował istotną poprawę wykonania w zakresie wszystkich stosowanych testów neuropsychologicznych, tak w krótko, jak i długoterminowym leczeniu. Olanzapina poprawiała wyniki pięciu z siedmiu testów, w większości jednak efekt ten obserwowano w trakcie długotrwałego, a nie krótkoterminowego leczenia. Z kolei leczenie fenotiazynami powodowało istotną poprawę jedynie w teście TMTA, który ocenia szybkość psychomotoryczną. Długotrwałe leczenie powodowało poprawę werbalnej pamięci operacyjnej w teście Stroopa, natomiast wyraźnie pogorszało wyniki pozostałych testów (Rybakowski i Borkowska, 2001).

Podobne obserwacje dotyczące olanzapiny poczynili inni autorzy, którzy stwierdzili korzystny wpływ leku na funkcje poznawcze w trakcie dłuższej – 12-miesięcznej obserwacji (Purdon i wsp., 2000). Stratta i wsp. (2005) stwierdzili tendencję do zwiększania liczby poprawnie ułożonych kategorii w WCST po 7 miesiącach leczenia olanzapiną w dawce 5–20 mg/dobę u chorych z rezydualną postacią schizofrenii. Podobnie autorzy niemieccy, w badaniu porównawczym olanzapiny i kłozapiny stwierdzili korzystny wpływ obu leków na objawy psychopatologiczne i deficyty poznawcze w schizofrenii, gdzie kłozapina szczególnie poprawiała objawy negatywne, zaś olanzapina sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (Bender i wsp., 2005).

W niniejszej pracy wykazaliśmy także, że zarówno po miesiącu, jak i 3 miesiącach leczenia wyższa dawka preparatu Zolafren korelowała z poprawą w teście Wisconsin, w zakresie błędów nieperseweracyjnych, które w większym stopniu związane są z procesami uwagi. Może to wskazywać, że większa dawka leku korzystnie wpływa na procesy uwagi w początkowym okresie jego podawania oraz w leczeniu długotrwałym.

Interesujące jest również to, że dłuższy czas systematycznego leczenia neuroleptycznego związany był z szybszą poprawą w zakresie objawów psychopatologicznych w skali PANSS, natomiast nie był związany ze stopniem poprawy funkcji poznawczych. Może to wskazywać, że objawy psychopatologiczne oraz dysfunkcje poznawcze stanowią w schizofrenii odrębne zjawiska, a poprawa lub pogorszenie w tym zakresie może dotyczyć innych mechanizmów neurobiologicznych. Ostatnie badania Harveya i wsp. (2005) wskazują, że objawy negatywne schizofrenii i deficyty poznawcze mogą stanowić odrębne dysfunkcje, na co wskazują m.in. różne efekty stosowania leków nowej generacji w odniesieniu do tych dwóch fenomenów. Relacje pomiędzy nimi nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

Reasumując można stwierdzić, że leczenie schizofrenii preparatem olanzapiny Zolafren korzystnie wpływa na objawy psychopatologiczne choroby oraz dysfunkcje poznawcze, takie jak szybkość psychomotoryczna (TMT A), wzrokowo-przestrzenna pamięć operacyjna (TMT B), funkcje werbalne (Test Stroopa

i fluencji słownej) oraz pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (test WCST). Korzystny wpływ leku na funkcje poznawcze jest szczególnie wyraźny po 3 miesiącach leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Bender S., Dittmann-Balcar A., Schall U., Wolstein J., Klimke A., Riedel M., Vorbach E.U., Kuhn K.U., Lambert M., Dittmann R.W., Naber D.: Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 21: 1–11.
2. Borkowska A., Stobiecka M., Dróżdż W., Rybakowski J.: Wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię (The effect of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1999; 4: 69–78.
3. Ho B.C., Miller D., Nopoulos P., Andreasen N.C.: A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 658–663.
4. Naber D., Riedel M., Klimke A., Vorbach E.U., Lambert M., Kuhn K.U., Bender S., Banelow B., Lemmer W., Moritz S., Dittmann R.W.: Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (2): 106–15.
5. Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R.: Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophr Bull* 2005 (w trakcie publikacji)
6. Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G., Curtis G.: *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Revised and expanded. Psychological Assessment Resources, INC 1993.
5. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–76.
7. Meltzer H.Y., McGurk S.R.: The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 2: 233–255.
8. Poeskens J., Demily C., Thibaut F.: Treatment of cognitive dysfunctions in schizophrenia. *Clin Ther* 2005; 27, suppl A: S25–37.
9. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E., Addington D., Breier A., Tollefson G.D.: Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249–58.
10. Reitan R.M.: The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Cons Psychol* 1958; 19: 393–394.
11. Rybakowski J.K., Borkowska A.: The effect of treatment with risperidone, olanzapine or phenothiazines on cognitive functions in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2001; 5: 249–256.
12. Strata P., Donda P., Rossi A.: Executive function assessment of patients with schizophrenic disorder residual type in olanzapine treatment: an open study. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20 (6): 401–8.
13. Stroop J.R.: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*; 1935: 18,643–661.