

# بررسی اثر دونپزیل بر اختلالات شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی

فاطمه حسینی<sup>۱</sup>، محمد نادی<sup>۲</sup>، مینا کیانی<sup>۳</sup>، سعید شاهزیدی<sup>۴\*</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** عوامل متعددی باعث آسیب شناختی می‌گردند که از جمله علل دارویی آن می‌توان به مصرف داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین اشاره نمود. از طرفی داروهای متعددی در درمان آسیب شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از آن جمله می‌توان به دونپزیل اشاره نمود که از طریق مهار آنزیم کولین استراز عمل می‌کنند و باعث افزایش استیل کولین مغز می‌شوند.

**روش بررسی:** این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار کنترل شده دوسویه کور بر روی تعداد ۷۳ بیمار ۵۰-۲۰ ساله تحت درمان با داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین که با استفاده از آزمون شناختی مونترال آسیب شناختی آن‌ها تشخیص داده شده بود، انجام گرفت که به دو گروه دریافت‌کننده پلاسبو و دریافت‌کننده دونپزیل به‌طور تصادفی تقسیم شدند. آزمون شناختی مونترال پایایی ۹۲ درصد و میزان IC آن ۸۳ درصد - دو ماه بعد از شروع تجویز دارو مجدداً از هر دو گروه انجام گرفت. نتایج تحقیق با استفاده از آزمون‌های آماری Mann-Whitney, T-Test, Chi-Square و توسط نرم افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 بررسی گردید.

**نتایج:** اختلاف معناداری در نمره آزمون شناختی مونترال قبل و بعد از مداخله (Paired-T Test و  $P\text{-Value} < 0/0001$ ) در گروه مصرف‌کننده دونپزیل وجود داشت به‌طوری که این نمره افزایش داشت. هم‌چنین اختلاف معناداری در نمره آزمون شناختی مونترال قبل و بعد از مداخله در گروه مصرف‌کننده پلاسبو مشاهده گردید (آزمون Paired-T Test و  $p < 0/0001$ ) به‌طوری که این نمره کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** داروهای مهارکننده کولین استراز مثل دونپزیل در بهبود اختلالات شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در مقایسه با پلاسبو دارای اثرات مفیدی بوده است.

**واژه‌های کلیدی:** اختلال شناختی، اختلال افسردگی، دونپزیل، داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، آزمون شناختی مونترال

IRCTID: IRCT2015092824236N1

**ارجاع:** حسینی فاطمه، نادی محمد، کیانی مینا، شاهزیدی سعید. بررسی اثر دونپزیل بر اختلالات شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱۰): ۲۶-۱۷.

۱-دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲-استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳-کارشناسی ارشد، فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد فلاورجان، ایران

۴-متخصص، اعصاب و روان، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* (نویسنده مسوول): تلفن ۰۹۱۳۱۲۶۴۹۶۰، پست الکترونیکی dr.saeidshahzeidi@yahoo.com، کد پستی ۷۳۹۱۷۶۳۴۱۹

## مقدمه

اختلال افسردگی اساسی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی است که امروزه شاهد افزایش بروز و شیوع آن می‌باشیم. از درمان‌ها به‌کار رفته در درمان آن، داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین می‌باشد که باید حداقل دو ماه بیمار دارو دریافت کند تا ارزیابی از نظر پاسخ درمانی انجام شود. از شایع‌ترین مشکلات گزارش شده توسط بیماران تحت درمان با این داروها، مشکلات شناختی از قبیل اشکال در یافتن نام‌ها و یا فراموشی است که می‌توان با استفاده از آزمون‌شناختی مونترال این مساله را ارزیابی نمود. البته آسیب شناختی در بسیاری از بیماری‌های طبی نیز رخ می‌دهد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به اختلال نسیانی (دمانس) اشاره نمود که در این مورد علاوه بر آسیب‌شناختی در اکثر حوزه‌های شناختی از قبیل حافظه، عملکرد اجرایی، پردازش اطلاعات و ... شاهد تغییرات رفتاری و خلقی نیز می‌باشیم. به‌نظر می‌رسد کاهش استیل کولین مغز نقش بسزایی در اعمال شناختی مغز از جمله حافظه ایفا می‌نماید. داروهای متعددی در درمان آسیب شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از آن جمله می‌توان به دونپزیل، ریواسیتگمین، گالانتامین اشاره نمود (۱). این داروها مهار کننده‌های کولین استراز هستند و تجزیه داخل سیناپسی استیل کولین و غیر فعال شدن آن را کاهش می‌دهند و در نتیجه انتقال عصبی کولینرژیک را تقویت می‌کنند و غلظت سیناپسی استیل کولین را در هیپوکامپ و قشر مخ افزایش می‌دهند (۲). از آنجایی که دیده شده انتقال کولینرژیک در گیرنده‌های موسکارینی با عملکرد بهتر مغز از جمله یادگیری و حافظه در ارتباط است واکثر ضد افسردگی‌ها دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک می‌باشند که می‌تواند منجر به آسیب حافظه شود، لذا این داروها در تخریب شناختی خفیف تا متوسط می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند (۳). در مطالعات نشان داده شده است که دونپزیل در بهبود عملکرد شناختی موثر است (۴) حتی می‌تواند پیشرفت بالینی به آلزایمر را در افراد با آسیب خفیف شناختی به تاخیر بیندازد (۵). از عوارض جانبی

دونپزیل می‌توان به تهوع، اسهال و استفراغ و گاهی کاهش وزن اشاره نمود که در مقایسه با دیگر داروهای مورد استفاده جهت بهبود عملکرد شناختی بسیار خفیف می‌باشد و اهمیت آسیب شناختی در این است سالانه حدود ۱۵-۱۰ درصد از افراد مبتلا به آسیب خفیف شناختی به سمت آلزایمر پیشرفت می‌کنند و از طرفی بسیاری از افراد با آسیب خفیف شناختی می‌توانند با شناسایی علت زمینه‌ای و رفع آن به وضعیت طبیعی برگردند (۶). با توجه به این‌که داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک می‌باشند و از آنجایی که اثرات کولینرژیک جهت عملکرد شناختی مورد نیاز می‌باشد و از طرفی دونپزیل دارای اثرات کولینرژیک می‌باشد، اثر داروی دونپزیل در بهبود آسیب شناختی ناشی از داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین سوالی است که جهت پاسخ به آن این مطالعه انجام گرفت. در این مطالعه به بررسی اثر دونپزیل بر روی اختلالات شناختی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین پرداخته‌ایم و با پلاسبو مقایسه شده است.

Norman Sussman در سال ۲۰۰۶ طی مطالعات خود بیان داشت که برخی از بیماران دریافت‌کننده SSRI از حالتی شبیه ذهن خاموش و غایب شکایت دارند و آسیب‌شناختی ناشی از دارو می‌تواند به یکی از انواع اشکال در یادآوری، یافتن کلمه یا اسامی دیده شود (۷). Eva Biringer و همکارانش طی بررسی‌های خود در زمینه آسیب شناختی ناشی از SSRI در سال ۲۰۰۹ با استفاده از روش دوسویه‌کور تصادفی شده بیان داشتند که در آزمون‌های سنجش شناختی، این داروها باعث تخریب شناختی می‌شوند. از طرفی اظهار نمودند که سرتالین نسبت به بقیه داروهای این گروه، در عملکرد شناختی بهتر و موثرتر می‌باشند (۸). Thomas Günther M.A. و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در تحقیقی که بر روی ۲۸ کودک ۱۷-۸ ساله دریافت‌کننده سرتالین با دوز ۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم انجام دادند، ارزیابی شناختی با آزمون‌های استاندارد کامپیوتری نوروفیزیولوژیک قبل و ۶ هفته پس از شروع درمان انجام دادند.

دونپزیل قرار گرفته بودند، عملکرد شناختی با گروه مشابه دریافت‌کننده پلاسبو مقایسه گردید. این مطالعه نشان داد با وجود فواید این دارو در بیماری آلزایمر، هیچ شواهدی دال بر مفید بودن این دارو در آسیب خفیف شناختی موجود نبود (۱۳). Malouf R. در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای بر روی ۱۲۱۹ بیمار مبتلا به آسیب شناختی خفیف تا متوسط ناشی از دمانس عروقی - که بعد از آلزایمر دومین علت شایع دمانس می‌باشد - با استفاده از آزمون تصادفی شاهددار دوسویه کور و تست‌های سنجش شناختی از قبیل MMSE و CIBIC+ به بررسی نقش دونپزیل در درمان این آسیب‌ها طی مدت ۶ ماه پرداختند. نتایج آن‌ها حاکی از آن بود که دونپزیل با دوز ۵-۱۰ میلی‌گرم در بهبود عملکرد شناختی در تست‌های مربوطه طی مدت ۶ ماه در مقایسه با پلاسبو مفید می‌باشد (۱۴). Robert Howard و همکارانش در سال ۲۰۱۲ اثر دونپزیل را بر روی بیماری متوسط تا شدید آلزایمر با علم به این‌که این دارو در مراحل خفیف تا متوسط بیماری مفید می‌باشد، بررسی کردند (۱۵). D. Aarsland و همکاران در سال ۲۰۰۲ اثر دونپزیل را بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به پارکینسون که دچار آسیب شناختی گردیده بودند، با گروه کنترل مقایسه نمودند. نتایج حاکی از آن است که دونپزیل نمرات این دو آزمون را افزایش می‌دهد و در مجموع باعث بهبود عملکرد شناختی می‌شود (۴). در زمینه درمان اختلالات شناختی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین و داروهای ضدافسردگی مشابه تحقیق و مطالعه‌ای صورت نگرفته است. هم‌چنین در زمینه مطالعه مورد نظر، مقاله فارسی یافت نگردید.

### روش بررسی

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار کنترل شده دوسویه‌کور انجام گرفت. تمام بیماران ۵۰-۲۰ ساله‌ای که به درمانگاه روان‌پزشکی تفت و شهید بقایی‌پور و شهید رهنمون یزد از تاریخ اول مهرماه ۱۳۹۳ مراجعه نمودند و بر اساس متن بازبینی شده چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی

نتیجه تحقیقات آن‌ها نشان داد که سرتالین در دوز درمانی مذکور هیچ‌گونه اثر منفی بر توجه نداشته است ولی باعث نقص در حافظه بیانی ( شفاهی) می‌شود (۹). Roger M. Lane و همکاران در سال ۱۹۹۹ طی مطالعات خود بیان داشتند که اثرات متمایز کننده SSRIها بر آسیب شناختی ناشی از توانایی متفاوت آن‌ها در مهار سیتوکروم P450 کبدی است که مکانیسم غیرمستقیم آن‌ها در اختلالات شناختی می‌باشد (۱۰). Wadsworth EJ و همکارانش در سال ۲۰۰۵ طی تحقیق دو سویه کور تصادفی شده با استفاده از تست‌های استاندارد سنجش شناخت و خلق که قبل و انتهای درمان با SSRIها انجام گرفته بود، نشان دادند که این داروها باعث آسیب حافظه به‌صورت تاخیر در یادآوری می‌گردد ولی هیچ‌گونه اثری بر روی توجه و سایکوموتور نداشتند (۱۱).

OguzMutlu و همکاران در سال ۲۰۱۱ در مطالعه‌ای که بر روی رت‌ها انجام دادند، بدین نتیجه رسیدند که سیتالوپرام به‌طور بارزی باعث افزایش تاخیر در پاسخ‌دهی و افزایش اشتباه در پاسخ‌ها می‌شود به‌طوری‌که عملکرد شناختی آسیب می‌بیند. آن‌ها ابراز داشتند که این اتفاق به‌دلیل اثرات سروتونرژیک دارو و اثرات منفی سروتونین بر فرایند یادگیری می‌باشد (۳). Melissa M. Stiles در ۲۰۰۶ در مطالعه کنترل شده تصادفی دو سویه کور بر روی ۷۶۹ بیمار مبتلا به آسیب خفیف شناختی و با استفاده از معاینه مختصر وضعیت روانی (Mini Mental State Examination) در شروع مطالعه و فواصل ۶ ماهه و به‌مدت ۱۲ ماه نشان داد که دونپزیل با دوز ۱۰ میلی‌گرم در افراد مبتلا به آسیب خفیف شناختی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو، پیشرفت به آلزایمر را آهسته می‌نماید. البته در مطالعه دیگری که او بر روی ۲۷۰ بیمار با آسیب خفیف شناختی به‌مدت ۲۴ هفته انجام داد، دونپزیل در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو هیچ تفاوتی نشان نداد (۱۲). Birks J. در سال ۲۰۰۶ با استفاده از آزمون‌های تصادفی دو سویه کور بر روی افراد مبتلا به آسیب خفیف شناختی که تحت MMSE قبل و ۲۴ هفته پس از دریافت ۱۰ میلی‌گرم

نفر دارای نمره آزمون کمتر از ۲۶ بودند و جهت ورود به مطالعه انتخاب گردیدند و ۱۱ نفر هم با توجه به نمره آزمون مساوی و بیشتر از ۲۶، خارج گردیدند. ۹ نفر در پی پیگیری به دلیل عوارض دارویی از قبیل ناراحتی گوارشی یا خواب آلودگی که ناراحت کننده بود و همچنین عدم مراجعه بعدی، از طرح تحقیقاتی خارج گردیدند. در نهایت ۷۳ نفر، شامل ۳۷ نفر گروه دریافت کننده دونپزیل (۵ میلی گرم) و ۳۶ نفر گروه دریافت کننده پلاسبو، در مراجعه بعدی تحت آزمون شناختی مونترال (Montreal Cognitive Assessment = MoCA) قرار گرفتند. MoCA یک پرسش نامه غربالگری شناختی است که حوزه های شناختی را ارزیابی می کند و از مهارت های پیچیده ای تشکیل شده است که آن را برای تشخیص آسیب خفیف شناختی حساس کرده است. این آزمون ۸ حیطه شناختی را از طریق مهارت های مختلف می سنجد که شامل حافظه کوتاه مدت (یادآوری با تاخیر)، مهارت های بینایی- فضایی (کشیدن مکعب، کشیدن ساعت)، عملکردهای اجرایی (دنبال کردن اعداد و حروف، کلام و انتزاع)، توجه، تمرکز، حافظه کاری (حذف کردن، تفریق، ظرفیت شمارش)، زبان (نام بردن، تکرار جمله) و آگاهی نسبت به زمان و مکان می باشد (۱۶).

آزمون ارزیابی شناختی مونترال توسط نصرالدین و همکاران برای تعیین آسیب خفیف شناختی پایه گذاری شده است (۱۷). نتایج نشان داد که MoCA حساسیت بالایی برای تشخیص آسیب خفیف شناختی (۹۰ درصد) و بیماری آلزایمر (۱۰۰ درصد) دارد (۱۷). پایایی این آزمون ۹۲ درصد و میزان IC آن ۸۳ درصد بود (۱۷). نقطه برش ۲۶ برای آن تعیین شده است. این آزمون یک صفحه ای با نمره حداکثر ۳۰ می باشد و در کمتر از ۱۵ دقیقه انجام می شود (۱۶). این آزمون ۸ حیطه شناختی را از طریق مهارت های مختلف می سنجد. نمره گذاری این آزمون به صورت بیشتر یا مساوی ۲۶ سالمند طبیعی، و کمتر از آن آسیب شناختی است. بیشترین امتیاز این آزمون ۳۰ نمره است و برای افرادی که کمتر از ۱۲ سال تحصیلات دارند، ۱ نمره به نمره کل آن ها اضافه می شود (۱۸).

و آماری اختلالات روانی، توسط روان پزشک دارای اختلال افسردگی اساسی بوده و لذا تحت درمان با داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین بودند، به عنوان افراد مورد آزمون انتخاب گردیدند.

#### معیارهای ورود به مطالعه

الف. سن افراد ۲۰ تا ۵۰ ساله می باشد.

ب. براساس مصاحبه بالینی معیارهای تشخیصی DSM-IV برای اختلال افسردگی اساسی را دارا بودند.

ج. تحت درمان با یکی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین بودند.

د. حداقل یک ماه تحت درمان با داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین قرار گرفته باشند.

#### معیارهای خروج / عدم ورود به مطالعه

الف. همزمان با اختلال افسردگی اساسی، براساس DSM-IV مبتلا به اختلال های دیگر روان پزشکی باشند.

ب. همزمان با اختلال افسردگی اساسی، مبتلا به یک اختلال جسمی با ویژگی های اختلال شناختی از جمله آلزایمر یا هرگونه اختلال عصبی دژنراتیو، آسیب به سر، هیپوتیروئیدی و... باشند.

ج. همزمان داروهای دیگر با اثر شناخته شده بر حوزه شناختی مغز از قبیل داروهای با خواص آنتی کولینرژیک (ضد افسردگی های سه حلقه ای، داروهای آنتی کولینرژیک)، داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی (بنزودیازپین ها، فنوباریتال ها) مصرف نماید.

د. کمتر از یک ماه تحت درمان با داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین قرار گرفته باشند.

ه. کسانی که دو ماه ماده مورد نظر را برای تکمیل دوره مطالعه سپری نکرده باشند.

در مجموع ۹۳ بیمار که تحت درمان با داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین بودند، چه شکایت از مشکلات شناختی داشتند و چه اینکه نداشتند، تحت آزمون شناختی مونترال توسط دستیار روان پزشکی قرار گرفتند. ازین تعداد، ۸۲

## نتایج

در این مطالعه ۲۵ نفر مرد (۳۴/۲) و ۴۸ نفر زن (۶۵/۸) شرکت کردند. در گروه دریافت‌کننده دونپزیل ۱۴ مرد (۳۷/۸) و ۲۳ زن (۶۲/۲) و در گروه دریافت‌کننده پلاسبو ۱۱ مرد (۳۰/۶) و ۲۵ زن (۶۹/۴) قرار داشتند که با توجه به آزمون T-Test و  $P\text{-Value} = 0.51$  اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید (جدول ۱).

## تجزیه و تحلیل آماری

نتایج تحقیق با استفاده از آزمون‌های آماری Mann-Whitney T-Test, Chi-Square, SPSS Inc., توسط نرم افزار , Chicago, IL; Version 16 مورد ارزیابی قرار گرفت.

## ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تایید شده است (کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1394.374).

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک شرکت‌کننده‌های مطالعه در دو گروه دریافت‌کننده دونپزیل و دریافت‌کننده پلاسبو

متغیر	گروه دریافت‌کننده دونپزیل	گروه دریافت‌کننده پلاسبو	مجموع
جنسیت	مرد ۱۴	۱۱	۲۵
	زن ۲۳	۲۵	۴۸
سن (سال)	$32/67 \pm 8/33$	$33/02 \pm 8/91$	-
مدت زمان مصرف داروی ضد افسردگی (ماه)	۸/۶۷	۱۰/۹۴	-

T - Test و  $P\text{-Value} = 0.51$

بر اساس نوع داروی مصرفی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، ۳۱ بیمار (۴۲/۵)، شامل ۱۷ نفر (۴۵/۹) گروه دونپزیل و ۱۴ نفر (۳۸/۹) گروه پلاسبو، سیتالوپرام دریافت می‌کردند. ۱۴ نفر (۱۹/۲)، شامل ۶ نفر (۱۶/۲) گروه دونپزیل و ۸ نفر (۲۲/۲) گروه پلاسبو، فلوکستین دریافت می‌کردند. سرترالین داروی مصرفی ۲۸ نفر (۳۸/۴)، شامل ۱۴ نفر (۳۷/۸) از گروه دونپزیل و ۱۴ نفر (۳۸/۹) از گروه پلاسبو بود. بر اساس آزمون Chi-Square و  $P\text{-Value} = 0.75$  اختلاف معنی‌داری در نوع داروی مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نگردید.

میانگین سنی در گروه دریافت‌کننده دونپزیل، ۳۲/۶۷ سال و در گروه دریافت‌کننده پلاسبو، ۳۳/۲ سال بود که بر اساس آزمون T-Test و  $P\text{-Value} = 0.86$  اختلاف معناداری در میانگین سنی شرکت‌کنندگان در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد (جدول ۱). میانگین مدت زمان مصرف داروی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین توسط بیماران قبل از ورود به مطالعه در گروه دریافت‌کننده دونپزیل ۸/۶۷ ماه و در گروه دریافت‌کننده پلاسبو ۱۰/۹۴ ماه بود که با توجه به آزمون Mann-Whitney و  $P\text{-Value} = 0.1$  اختلاف معنی‌داری در مدت زمان مصرف داروی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

جدول ۲: تعیین و مقایسه میانگین نمره آزمون شناختی مونترال قبل و بعد از شروع مداخله برحسب دو گروه مورد مطالعه

متغیر	انحراف معیار ± میانگین قبل از مداخله	انحراف معیار ± میانگین بعد از مداخله	تعداد
دریافت‌کننده دونپزیل	$23/97 \pm 1/78$	$27/38 \pm 1/46$	۳۷
دریافت‌کننده پلاسبو	$23/47 \pm 1/81$	$22/80 \pm 2/50$	۳۶

T-Test Paired و  $P\text{-Value} < 0.0001$

میانگین نمره آزمون شناختی مونترال در گروه دریافت‌کننده دونپزیل قبل از شروع مداخله برابر ۲۳/۹۷ و بعد از مداخله برابر ۲۷/۳۸ بوده است که بر اساس آزمون Paired-T Test، اختلاف معناداری در نمره آزمون شناختی مونترال قبل و بعد از مداخله در گروه مصرف‌کننده دونپزیل وجود داشت ( $P\text{-Value} < 0.0001$ ) (جدول ۲). همچنین میانگین نمره آزمون شناختی مونترال در گروه دریافت‌کننده پلاسبو قبل از شروع مداخله برابر ۲۳/۴۷ و بعد از مداخله برابر ۲۲/۸۰ بوده است که بر اساس آزمون Paired-T Test و  $p < 0.0001$  اختلاف معناداری در نمره آزمون شناختی مونترال قبل و بعد از مداخله در گروه مصرف‌کننده پلاسبو مشاهده گردید (جدول ۲). بعد از انجام مداخله به مدت دو ماه و انجام آزمون شناختی مونترال، در گروه دریافت‌کننده دونپزیل ۱ نفر (۲/۷٪) دارای آزمون شناختی کمتر از ۲۶ و ۳۶ نفر (۹۷/۳٪) دارای نمره آزمون مساوی و بیشتر از ۲۶ بودند در حالی که تمام ۳۶ نفر گروه دریافت‌کننده پلاسبو دارای نمره آزمون شناختی کمتر از ۲۶ بودند که با توجه به آزمون Fisher,s Exact و  $p < 0.0001$  اختلاف معناداری در نمره آزمون شناختی در گروه مورد مطالعه بعد از مداخله مشاهده گردید. (جدول ۲).

### بحث

در این مطالعه به بررسی اثرات دونپزیل بر روی اختلالات شناختی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین پرداخته شده است. از مجموع افراد افسرده مصرف‌کننده داروهای انتخابی باز جذب سروتونین که به کلینیک روان‌پزشکی مراجعه نموده و تحت آزمون شناختی مونترال قرار گرفتند، ۱۱ نفر (۱۱٪) در این آزمون نمره مساوی یا بیشتر از ۲۶ دریافت نمودند و از مطالعه حذف گردیدند و به عبارتی مشکل شناختی نداشتند ولی ۸۲ نفر (۸۹٪) به دلیل نمره آزمون پایین‌تر از ۲۶ وارد مطالعه گردیدند. افراد شرکت‌کننده سه نوع دارو شامل سیتالوپرام، فلوکستین و سرتالین مصرف می‌نمودند و تفاوت معناداری در بین گروه‌های مطالعاتی در نوع داروی مصرفی وجود نداشت که این مطلب با نتایج Thomas

Günther M.A یعنی عدم مشکل در توجه و یادآوری با سرتالین مغایرت داشت (۹). البته عدم مطالعه اختصاصی بر روی سرتالین از نقطه ضعف و احتمالاً تفاوت در نتیجه بررسی است. همچنین با نتیجه مطالعه Eva Biringer، که سرتالین در آزمون‌های شناختی نسبت به بقیه داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین عملکرد بهتری داشته است، اختلاف دارد (۸) که علت این مطلب به دلیل کمبود حجم نمونه مطالعاتی و عدم مطالعه اختصاصی بر روی هر کدام از داروهای این گروه از ضد افسردگی‌ها می‌باشد. از بین افرادی که در مطالعه شرکت نمودند، ۳۴/۲٪ مرد و ۶۵/۸٪ زن بودند و به عبارتی نسبت زنان به مردان حدود ۲ به ۱ می‌باشد که با اپیدمیولوژی اختلال افسردگی اساسی بر مبنای Akiskal HS مطابقت دارد (۲). میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در گروه مصرف‌کننده دونپزیل (۳۲/۶۵ سال) و گروه مصرف‌کننده پلاسبو (۳۳/۰۲ سال) یعنی دهه چهارم زندگی با نتایج پنج‌امین سادوک و Akiskal HS (۱،۲) مطابقت دارد البته میانگین مدت زمان مصرف داروی مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین در گروه مصرف‌کننده دونپزیل حدود ۸/۶ ماه و در گروه مصرف‌کننده پلاسبو ۱۰/۹۴ می‌باشد که مدت زمانی است که این اختلال تشخیص داده شده است و با احتساب این زمان، نتایج هم‌خوانی دارد. نمره آزمون شناختی مونترال در گروه مصرف‌کننده دونپزیل بعد از دومه مصرف این دارو از ۲۳/۹۷ به ۲۷/۸۳ افزایش یافت که نشانگر اثر مفید این دارو در آسیب شناختی می‌باشد که این مطلب با نتایج Melissa M. Stiles و D AarslandMalouf R، هم‌خوانی دارد (۱۴، ۱۲، ۴). البته این مطالعات بر روی افراد مبتلا به دمانس عروقی یا بیماری پارکینسون صورت گرفته است که تطابق این اختلالات با اختلال افسردگی اساسی و آسیب شناختی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین امکان‌پذیر نمی‌باشد. از طرفی تفاوت دیگر در این مطالعات، نوع ابزار بررسی آسیب شناختی هست که اکثراً از MMSE استفاده شده است در حالی که در مطالعه ما آزمون شناختی مونترال به کار



جانبی شناختی می‌باشند و از طرفی مصرف دونپزیل در بهبود عملکرد شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در این مطالعه درمقایسه با پلاسبو تفاوت معنی‌داری داشت، به‌نظر می‌رسد دونپزیل در درمان اختلالات شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی نقش مفیدی دارد. با توجه به کارایی دونپزیل در درمان و بهبود عملکرد شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، پیشنهاد مطالعه‌ای درباره اثرات دیگر داروهای مهارکننده کولین‌استراز از قبیل ریواستیگمین و یا داروی ممانتین بر روی این اختلال داده می‌شود. همچنین پیشنهاد داده می‌شود به‌صورت اختصاصی درباره هرکدام از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین و اثرات شناختی ناشی از آن‌ها به‌طور جداگانه مطالعه شود و نقش درمان آسیب شناختی ناشی از آن‌ها با یکدیگر مقایسه گردد. همچنین مطالعاتی در افرادی که به‌دلایل دیگری به‌جز اختلال افسردگی اساسی، داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین مصرف می‌نمایند، انجام گردد.

### سپاس‌گزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه تحقیقاتی دوره دستیاری رشته تخصصی روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می‌باشد. در پایان از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر مصدق مشاور دارویی و سرکار خانم شمسی مشاور آماری کمال تشکر و قدردانی را دارم. در ضمن حامی مالی ندارد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

رفته است. البته نتایج این مطالعه با نتایج BirksJ که عدم کارایی دونپزیل در اختلال شناختی خفیف را بیان می‌کند، مغایرت دارد (۱۳). همچنین نمره آزمون شناختی مونترال در گروه مصرف‌کننده پلاسبو قبل و بعد از مداخله به‌ترتیب ۲۳/۴۷ و ۲۲/۸۰ می‌باشد و به‌عبارتی عدم افزایش و حتی کاهش در نمره این آزمون با مصرف پلاسبو دیده شد که با نتایج elissaM. Stiles و D Aarsland درباره عدم کارایی پلاسبو در مقایسه با دونپزیل در آسیب شناختی هم‌خوانی دارد (۱۲، ۴) که همان‌طور که قبلاً بیان شد، مطالعات قبل بر روی آسیب‌شناختی ناشی از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین نبوده است و این مساله از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. همچنین بیماران شرکت‌کننده هم‌زمان داروهای مختلفی جهت مشکلات روان‌پزشکی دریافت می‌کنند که کار غربالگری ورود به مطالعه را سخت‌تر می‌نماید. علاوه بر این شکل داروها - هم پلاسبو و هم دونپزیل به‌صورت کپسول تهیه شده بود که همین مساله باعث افزایش احتمال ناراحتی گوارشی که خود از عوارض جانبی دونپزیل می‌باشد، می‌گردد و بهتر بود به شکل قرص تهیه می‌گردید. همچنین عدم یک سیستم جامع ثبت اطلاعات کامل درمانی بیماران و پراکنده بودن این اطلاعات در مراکز درمانی مختلف، کار پیگیری درمان را دشوار می‌نماید. تهیه رضایت‌کتابی به شرکت در این طرح و مصرف دارو یا پلاسبو علاوه بر داروهای مصرفی خود بیمار و افزایش تعداد داروهای مصرفی روزانه، از دیگر مواردی بود که کار پژوهشی را دچار مشکل می‌نماید.

### نتیجه‌گیری

با توجه به این امر که داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین به‌دلیل اثرات آنتی‌کولینرژیک خود دارای اثرات

## References:

- 1-Ruiz P. Neurocognitive Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Synopsis of Psychiatry*. 11<sup>th</sup>ed. New York; 2014: 697-704.
- 2-Akiskal HS. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Comprehensive Text Book of Psychiatry*. 9<sup>th</sup>ed. New York; 2009: 1629-838.
- 3-Mutlu OI, Ulak G, Celikyurt IK, Akar FY, Erden F. *Effects of Citalopram on Cognitive Performance in Passive Avoidance, Elevated Plus-Maze And Three-Panel Runway Tasks in Naïve Rats*. Chin J Physiol 2011; 54(1): 36-46.
- 4-Arslan D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. *Donepezil for Cognitive Impairment in Parkinson 'S Disease*. J Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 708-12.
- 5-Petersen RC, ThomasRG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. *Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment*. N Engl J Med 2005; 352(23): 2379-88.
- 6-Andresscu C, Aizenstein HJ. Delirium, Dementia and Amnesic disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Comprehensive Text Book of Psychiatry*. 9<sup>th</sup>ed. New York 2009: 1152-236.
- 7-Sussman N. *Memory Impairment as an Underrecognized Medication Side Effect*. Primary Psychiatry 2006;13(8): 13-14
- 8-Biringer E, Rongve A, Lund A. *Review of Modern Antidepressants Effects on Neurocognitive Function*. Current Psychiatry Rev 2009; 5(3): 164-74.
- 9-Gunther T, Holtkamp K, Jolles J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. *The Influence of Sertraline on Attention and Verbal Memory in Children and Adolescents with Anxiety Disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005; 15(4): 608-18.
- 10- Lane RM, O'Hanlon JF. *Cognitive and Psychomotor Effects of Antidepressants with Emphasis on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Depressed Elderly Patient*. German J Psychiatry 1999; 2(1):1-42.
- 11- Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. *SSRI and Cognitive Performance in a Working Sample*. Hum Psychopharmacol 2005; 20(8): 561-72.
- 12- Stiles MM, Martin S. *Does Treatment with Donepezil Improve Memory for Patients with Mild Cognitive Impairment?*. J Fam Pract 2006; 55(5): 435-6.
- 13- Birks J, Flicker L. *Donepezil for Mild Cognitive Impairment*. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3):CD006104.
- 14- Malouf R, Birks J. *Donepezil for Vascular Cognitive Impairment*. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004395.
- 15- Howard R1, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. *Donepezil and Memantine for Moderate – To – Sever Alzheimer 'S Disease*. N Engl J Med 2012; 366(10): 893-903.
- 16- Chehrehnegar N, Shams F, Zarshenas S, Kazemi F. *Evaluating the Reliability of the Montrealcognitive Assessment Test and Its Agreement with Mini Mental State Examination Among Healthy Elderly*. Journal of Research in Rehabilitation Sciences 2011; 7(5):674-680.



- 17- Nasreddine ZS1, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, Moca: A Brief Screening Tool for MCI*. J Am Geriatr Soc 2005; 53(4): 695-99.
- 18- Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongsawat J, et al. *The Montreal Cognitive Assessment—Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults*. J Am Geriatr Soc 2015; 63 (12): 2550-54.

## Effect of Donepezil on Cognitive Disorders Due to the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Patients with Major Depressive Disorder

Fatemeh Hosseini<sup>1</sup>, Mohammad Nadi<sup>2</sup>, Mina Kiani<sup>3</sup>, Saeid Shahzeidi<sup>4\*</sup>

### Original Article

**Introduction:** Many factors cause cognitive impairment, including medication, such as selective serotonin reuptake inhibitor drugs use. On the other hand, many drugs are used in cognitive impairment therapy, including donepezil, which act by inhibiting the cholinesterase enzyme and increase brain acetylcholine.

**Methods:** This study was a double-blind controlled randomized controlled clinical trial on the 73 numbers of 20-50 years-old patients treated with selective serotonin reuptake inhibitor drugs using Montreal Cognitive Assessment Test. They were randomly divided into two groups: placebo recipient and donepezil recipient. The Montreal Cognitive Test- reliability 92% and IC 83% - was performed two months after drug administration in both groups. The results were analyzed by Mann-Whitney, Chi-Square, T-test and has been reviewed by SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16.

**Results:** There was a significant difference in the Montreal Cognitive Test score before and after the intervention in the Donepezil group as the score increased. (Paired-T Test & P-Value < 0.0001). There was also a significant difference in Montreal Cognitive Test scores before and after the intervention in the placebo group (Paired-T Test & P-Value < 0.0001) as the score dropped.

**Conclusion:** Cholinesterase inhibitors, such as donepezil, have had beneficial effects in improving cognitive impairment caused by selective serotonin reuptake inhibitor drugs compared to placebo.

**Keywords:** Cognitive disorder, Depression disorder, Donepezil, Selective serotonin reuptake inhibitor drugs, Montreal cognitive test

**Citation:** Hosseini F, Nadi M, Kiani M, Shahzeidi S. Effect of Donepezil on cognitive disorders due to the selective serotonin reuptake inhibitors in the patients with major depressive disorder. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci: 2020;27(10):2017-26

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup>Department of biology, Falavarjan Branch of Islamic Azad University, Falavarjan, Iran

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

\*Corresponding author: Tel: 09131264960, email: dr.saeidshahzeidi@yahoo.com