



Evaluation of the Effect of Adding Donepezil to Sertraline in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Clinical Trial

Seyed Davoud Hosseini Talari ¹ , Samaneh Farnia ² , Narjes Hendouei ³ ,
Jamshid Yazdani Charati ⁴

1. Assistant Professor of Psychosomatic Medicine, Department of Psychiatry, School of Medicine, Ayatollah Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

E-mail: drdhosseini@yahoo.com

2. **Corresponding Author**, Associate Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, School of Medicine AND Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences.

E-mail: sfarnia@mazums.ac.ir

3. Associate Professor of clinical pharmacy, Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy and Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences: Sari, IR.

E-mail: Hendoieen@yahoo.com

4. Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health Health Sciences Research Center Addiction Institute Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran. Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center.

E-mail: jyazdani@mazums.ac.ir

Article Info	ABSTRACT
Article type: Research Article history: Received: 04 Sep 2025 Received in revised form: 08 Nov 2025 Accepted: 10 Jan 2026 Published online: 19 Apr 2026 Keywords: Depression; Cognitive Disorder; Cholinesterase Inhibitor; Donepezil.	Introduction: There are limited reports regarding the use of donepezil in the treatment of depression in the absence of cognitive disorders. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of donepezil on depressive symptoms and memory impairment in patients with major depressive disorder. Methods: In this study, 40 patients diagnosed with major depressive disorder were randomly assigned to two groups. The first group received sertraline plus placebo, and the second group received sertraline plus donepezil for a period of three months. After three months of combination therapy, sertraline was continued at the same previous dose, while placebo and donepezil were discontinued. Data were collected using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Wechsler Memory Scale before treatment, during combination therapy, and after treatment. Results: Repeated-measures analysis in the two intervention groups showed no significant difference in the reduction of depression scores between the groups during treatment up to the third month. Only at the sixth month after initiation of treatment (three months after discontinuation of donepezil and placebo), the depression score increased in the sertraline-plus-placebo group compared with the third month, resulting in a statistically significant difference in depression score reduction between the two intervention groups. In both groups—sertraline plus placebo and sertraline plus donepezil—the memory test scores showed a significant increase three months after the initiation of treatment. However, at the sixth month (three months after discontinuation of donepezil and placebo), the memory test score in the placebo group showed no significant difference compared with baseline, whereas in the donepezil group it remained significantly higher than before treatment. Conclusion: Overall, the improvement in depressive symptoms and memory function was more sustained when donepezil was administered in combination with antidepressant medication.

Cite this article: Hosseini Talari SD, Farnia S, Hendouei N, Yazdani Charati J. Evaluation of the Effect of Adding Donepezil to Sertraline in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2026; 03 (01): 12-23. [Doi: 10.22034/edus.2025.236564](https://doi.org/10.22034/edus.2025.236564)

Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.

| Web site: <https://www.eduhealthsci.ir> | Email: eduhealthsci@gmail.com.

© The Author(s).

| Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.





Extended Abstract

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the most prevalent and disabling psychiatric conditions worldwide, characterized not only by persistent low mood and anhedonia but also by a wide range of cognitive impairments. Among these, deficits in memory, attention, and executive functioning are frequently reported and have been shown to significantly affect patients' daily functioning, treatment response, and overall quality of life. Importantly, cognitive symptoms may persist even after partial or full remission of mood symptoms, suggesting that conventional antidepressant therapies may not fully address all dimensions of the disorder. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as sertraline, are widely considered first-line treatments for MDD due to their efficacy and favorable safety profile. However, despite adequate treatment, a substantial proportion of patients continue to experience residual symptoms, including cognitive complaints. These residual cognitive deficits are associated with poorer functional outcomes, increased risk of relapse, and reduced adherence to treatment. Consequently, there has been growing interest in adjunctive therapeutic strategies that target neurocognitive dysfunction alongside affective symptoms in depression. The cholinergic system plays a critical role in cognitive processes, particularly learning and memory. Dysregulation of cholinergic neurotransmission has been implicated in various neuropsychiatric disorders, including Alzheimer's disease and, to a lesser extent, mood disorders. Donepezil, a reversible acetylcholinesterase inhibitor, is primarily approved for the treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. By increasing synaptic availability of acetylcholine, donepezil has been shown to improve memory and cognitive performance. Emerging evidence also suggests that the cholinergic system may interact with monoaminergic pathways involved in mood regulation, indicating a potential role for cholinesterase inhibitors in depressive disorders. Although donepezil is not routinely used in the treatment of depression, a limited number of studies and case reports have explored its effects on depressive symptoms, particularly in elderly patients or those with comorbid cognitive impairment. Some findings suggest that donepezil may exert antidepressant-like effects or enhance the efficacy of standard antidepressants. However, data regarding its use in patients with major depressive disorder without diagnosed cognitive disorders remain scarce and inconclusive. Moreover, the durability of its potential benefits after discontinuation has not been adequately examined. Given the high prevalence of subjective memory complaints among patients with MDD and the limitations of existing antidepressant treatments in addressing cognitive dysfunction, investigating adjunctive therapies targeting cognitive domains is of clinical importance. Therefore, the present double-blind randomized clinical trial was designed to evaluate the effect of adding donepezil to sertraline on depressive symptoms and memory function in patients with major depressive disorder. By assessing outcomes during treatment and following discontinuation of the adjunctive agent, this study aimed to provide further insight into the short- and medium-term benefits of donepezil as an add-on therapy in the management of MDD.

Methods

In this study, 40 patients diagnosed with major depressive disorder were randomly assigned to two groups. The first group received sertraline plus placebo, and the second group received sertraline plus donepezil for a period of three months. After three months of combination therapy, sertraline was continued at the same previous dose, while placebo and donepezil were discontinued. Data were collected using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Wechsler Memory Scale before treatment, during combination therapy, and after treatment.

Results

Repeated-measures analysis in the two intervention groups showed no significant difference in the reduction of depression scores between the groups during treatment up to the third month. Only at the sixth month after initiation of treatment (three months after discontinuation of donepezil and placebo), the depression score increased in the sertraline-plus-placebo group compared with the third month, resulting in a statistically significant difference in depression score reduction between the two intervention groups. In both groups—sertraline plus placebo and sertraline plus donepezil—the memory test scores showed a significant increase three months after the initiation of treatment. However, at the sixth month (three months after discontinuation of donepezil and placebo), the memory test score in the placebo group showed no significant difference compared with baseline, whereas in the donepezil group it remained significantly higher than before treatment.

Conclusion

The findings of the present double-blind randomized clinical trial suggest that the addition of donepezil to sertraline may confer more sustained benefits in the treatment of patients with major depressive disorder, particularly with respect to both depressive symptoms and memory function. Although both intervention groups demonstrated significant



improvement in depression scores during the initial three months of treatment, no statistically significant difference was observed between the sertraline-plus-placebo and sertraline-plus-donepezil groups during the active combination therapy phase. This finding indicates that the short-term antidepressant response was largely attributable to sertraline and that donepezil did not exert an immediate additive effect on depressive symptom reduction within the first three months. However, important differences emerged during the follow-up period after discontinuation of donepezil and placebo. At the sixth month, corresponding to three months after cessation of adjunctive treatment, patients in the sertraline-plus-placebo group experienced a significant increase in depression scores compared with the third month, suggesting a partial loss of therapeutic gains. In contrast, patients who had previously received donepezil maintained a more stable reduction in depressive symptoms, resulting in a statistically significant difference between the two groups. This pattern implies that donepezil may contribute to the durability of antidepressant response, even after its discontinuation, possibly through longer-lasting neurochemical or neuroplastic mechanisms. With regard to cognitive outcomes, both groups showed significant improvement in memory performance after three months of treatment, which may be explained by alleviation of depressive symptoms and improved attention and motivation. Nevertheless, the longer-term cognitive outcomes differed between the groups. At the six-month assessment, memory scores in the sertraline-plus-placebo group were no longer significantly different from baseline, indicating that the early cognitive improvements were not sustained. In contrast, participants in the sertraline-plus-donepezil group continued to show significantly higher memory scores compared with pretreatment levels. This finding highlights a potential role for donepezil in preserving or enhancing cognitive function in patients with major depressive disorder, even in the absence of a diagnosed cognitive disorder. Taken together, these results support the hypothesis that cholinesterase inhibition may play a complementary role in the management of major depressive disorder, particularly in patients who experience memory complaints or cognitive inefficiencies as part of their depressive syndrome. The sustained benefits observed in the donepezil group suggest that targeting the cholinergic system may enhance both affective and cognitive resilience beyond the acute treatment phase. Despite these promising findings, several limitations should be acknowledged, including the relatively small sample size and the limited duration of follow-up. Future studies with larger populations and longer observation periods are warranted to further elucidate the long-term efficacy, optimal duration, and safety of adjunctive donepezil therapy in depression. Nonetheless, the present study provides preliminary evidence that combining donepezil with standard antidepressant treatment may result in more persistent improvements in depressive symptoms and memory function in patients with major depressive disorder.

Ethical Considerations

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

Conceptualization, Samaneh Farnia; Methodology, Seyed Davoud Hosseini Talari; Analysis, Narjes Hendouei; Investigation, Jamshid Yazdani Charati; Data Curation, Jamshid Yazdani Charati; Writing - Original Draft Preparation, Narjes Hendouei; Supervision, Seyed Davoud Hosseini Talari; Project Administration, Samaneh Farnia.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors express their appreciation and thanks to all the participants who participated in the exercises and cooperated with great patience in all stages of the study.



بررسی اثرافزودن دونپزیل به سرتالین در درمان اختلال افسردگی اساسی: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی دو سو کور

سید داود حسینی تالاری^۱، سمانه فرنی^۲، نرجس هندویی^۳، جمشید یزدانی چراتی^۴

۱. استادیار طب روان‌تنی، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان آیت‌الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. رایانامه: drdhosseini@yahoo.com
۲. نویسنده مسئول، دانشیار روان‌پزشکی، گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، مؤسسه اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران. رایانامه: sfarnia@mazums.ac.ir
۳. دانشیار داروسازی بالینی، گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، مؤسسه اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. رایانامه: Hendoieen@yahoo.com
۴. استاد آمار زیستی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات علوم سلامت، مؤسسه اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران و مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری. رایانامه: jjazdani@mazums.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: گزارشات اندکی در ارتباط با استفاده از دونپزیل در درمان افسردگی در غیاب اختلالات شناختی هم وجود دارد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر دونپزیل در درمان علایم افسردگی و اختلال حافظه در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی بود.
تاریخ دریافت:	روش پژوهش: در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به اختلال افسردگی اساسی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای گروه اول سرتالین + پلاسبو و برای گروه دوم سرتالین + دونپزیل به مدت سه ماه تجویز شد. بعد از گذشت سه ماه از درمان ترکیبی، سرتالین با همان دوز قبلی ادامه پیدا کرد ولی تجویز پلاسبو و دونپزیل متوقف گردید. جهت گردآوری داده‌ها از پرسشنامه افسردگی همیلتون و آزمون حافظه و کسلر، قبل از درمان و طی درمان ترکیبی و پس از درمان استفاده شد.
تاریخ بازنگری:	یافته‌ها: در آنالیز اندازه‌گیری تکرار شونده در دو گروه مداخله، کاهش نمره افسردگی در طی درمان تا ماه سوم تفاوت معنی‌داری در دو گروه مداخله نداشت. تنها در ماه ششم بعد از شروع درمان (سه ماه بعد از قطع دونپزیل و پلاسبو) نمره افسردگی در گروه دریافت‌کننده سرتالین و پلاسبو نسبت به ماه سوم افزایش داشته که موجب اختلاف معنی‌دار در کاهش نمره افسردگی در دو گروه مداخله شده است. در هر دو گروه آزمون به ترتیب سرتالین+پلاسبو و سرتالین+دونپزیل، نمره آزمون حافظه بعد از ۳ ماه از شروع درمان افزایش معنی‌داری داشت. اما در ماه ششم (۳ ماه بعد از قطع دونپزیل و پلاسبو) نمره آزمون حافظه در گروه دریافت‌کننده پلاسبو نسبت به شروع درمان تفاوت معنی‌داری نداشت؛ در حالی که در گروه دریافت‌کننده دونپزیل نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌دار داشت.
تاریخ انتشار:	نتیجه‌گیری: به طور کلی می‌توان بیان نمود که بهبودی افسردگی و حافظه با مصرف دونپزیل به همراه داروی ضد افسردگی پایدارتر بود.
کلیدواژه‌ها: افسردگی، اختلال شناختی، مهارکننده کولین استراز، دونپزیل.	

استناد: استناد: حسینی تالاری، سید داود؛ فرنی، سمانه؛ هندویی، نرجس؛ یزدانی چراتی، جمشید. بررسی اثرافزودن دونپزیل به سرتالین در درمان اختلال افسردگی اساسی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور. نشریه رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت. ۱۴۰۵؛ ۳(۱): ۱۲-۲۳. Doi:

[10.22034/edus.2025.236564](https://www.eduhealthsci.ir/10.22034/edus.2025.236564)



دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی‌رایت (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

| آدرس نشریه: <https://www.eduhealthsci.ir> | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

مقدمه

اختلال افسردگی اساسی یکی از پرهزینه‌ترین مشکلات سلامت در ایالات متحده است (۱). این اختلال شایع با اختلالات عمده دیگر، بهداشت ضعیف و موربیدیت و مورتالیت همراهی دارد (۲). بار و هزینه‌های درمانی و ناتوانی ناشی از افسردگی با بیماری‌های مزمن شایع مدیکال در انسان قابل مقایسه است (۳). تشخیص به موقع و درمان صحیح بیماران، نتایج منفی افسردگی را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد (۴). دو سوم بیماران دچار اختلال افسردگی اساسی علی‌رغم کمپلیناس دارویی مناسب، دوز کافی دارو و مدت زمان کافی برای ایجاد اثر درمانی به اولین داروی تجویز شده ضدافسردگی مقاومت نشان می‌دهند (۵). در حال حاضر با توجه به شرایط از روش‌های مختلفی از جمله داروها و روان‌درمانی برای درمان افسردگی استفاده می‌شود (۶). عقیده بر این است که سیستم کولینرژیک مرکزی با مهار فعالیت کولینرژیک در مانیا و تسهیل آن در افسردگی نقش خود را در اختلالات خلقی ایفا می‌کند (۷). در چندین مطالعه کارآزمایی بالینی کوچک، مهارکننده‌های استیل کولین استراز کوتاه اثر، علایم مانیا را به صورت واضح اما گذرا پس از تزریق داخل وریدی تک‌دوز یا با دوز چندگانه کاهش داده‌اند (۸). بر اساس مشاهدات اولیه، مهارکننده‌های استیل کولین استراز ممکن است در درمان مشکلات رفتاری، آپاتی، تحریک پذیری، سایکوز، مانیا، تیک و افسردگی ارزشمند باشند (۹).

دونپزیل یک مهارکننده مرکزی برگشت‌پذیر استیل کولین استراز می‌باشد که در درمان بیماری آلزایمر استفاده شده و علایم رفتاری به‌ویژه مشکلات خلقی و هذیانی را در این بیماران همراه سایکوپاتولوژی شدید کاهش می‌دهد. البته گزارشات اندکی در مورد تجویز دونپزیل برای درمان افسردگی در غیاب اختلالات شناختی نیز وجود دارد (۱۰). این دارو علایم افسردگی را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اختلالات اسکیزوافکتیو بدتر نکرده است (۱۱). از طرف دیگر چندین مورد سوئیچ خلقی یا القاء علایم مانیا به دنبال مصرف دونپزیل گزارش شده است (۱۲). در یک پژوهش با یازده بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی مقاوم، افزودن دونپزیل به درمان اصلی موجب القای بهبودی قابل توجه در ۶ نفر از بیماران و بهبودی نسبی در ۳ نفر دیگر گردید. این مطالعه شواهدی به نفع کارایی و بی‌خطر بودن دونپزیل در درمان اختلال دوقطبی فراهم کرد (۱۳). از نقاط ضعف این مطالعه کم بودن تعداد بیماران شرکت کننده بوده است. در یک کارآزمایی بالینی افزودن دونپزیل به داروهای ضد افسردگی در ۲۳ بیمار بالای ۵۰ سال دچار اختلال افسردگی در طی ۱۲ هفته موجب بهبودی معنی‌دار علایم شناختی و افسردگی گردید (۱۴). از محدودیت‌های این مطالعه وارد کردن بیمارانی با شدت و مدت‌های متفاوت افسردگی از جمله دیس‌تایمیا و اختلال افسردگی اساسی بود که بر پاسخ درمانی اثر می‌گذارند. در یک گزارش مورد منتشر شده از بیمار مبتلا به افسردگی طولانی مدت مقاوم به درمان بدون اختلال شناختی، دونپزیل با دوز ۵ میلی‌گرم در روز به مدت یک ماه منجر به بهبودی علایم افسردگی گردید (۱۵). شواهد موجود نشان می‌دهد مهارکننده‌های کولین استراز از جمله دونپزیل در تثبیت علایم خلقی، کاهش علایم عصبی روانی، سایکوز، اضطراب و آپاتی در بیماران مبتلا به آلزایمر کمک کننده‌اند (۱۶). تجویز کوتاه مدت دونپزیل به افراد جوان سالم و بدون تغییر در تون کولینرژیک دوپامینرژیک، منجر به تغییرات مثبت و منفی در خلق گردیده است (۱۷). از طرف دیگر افزودن دونپزیل به لیتیم طی یک مطالعه دوسوکور با کنترل پلاسبو موجب بهبودی مختصر علایم مانیای حاد گردیده ولی در دراز مدت بی‌تأثیر بوده است (۱۸). با توجه موارد ذکر شده و نتایج ناهمخوان مطالعات قبلی به نظر می‌رسد اظهار نظر در مورد اثرات مستقیم دونپزیل بر روی خلق نیازمند کارآزمایی‌های بالینی است (۱۹). بنابراین در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده، اثر افزودن دونپزیل به داروی ضد افسردگی را در درمان اختلال افسردگی عمده در مقایسه با پلاسبو مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌شناسی

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی بوده که در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی ساری از خرداد ۹۳ تا اردیبهشت ۹۴ انجام گرفت. معیارهای ورود در این مطالعه، شامل بیماران ۲۵ تا ۵۵ ساله مبتلا به اختلال افسردگی اساسی که حداقل در دو ماه گذشته هیچ نوع داروی روانپزشکی دریافت نکرده بودند که از میان مراجعین به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان امام یا کلینیک طبوبی غربالگری شدند. بیماران بر اساس شرح حال و مصاحبه تشخیصی بر اساس DSM-IV-TR (SCID I) و معاینه فیزیکی توسط روانپزشک انتخاب و جهت ورود به مطالعه به دستیار روانپزشکی معرفی شدند. در صورت نمره بالاتر از ۷ در آزمون همیلتون، آزمایشات عملکرد کبد و کلیه و شمارش سلول‌های خونی پیش از شروع مطالعه برای بیماران انجام و در صورت طبیعی بودن، بیماران وارد مطالعه می‌شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: کاتاتونیا، افکار حاد خودکشی؛ سابقه بیماری‌های جسمی عمده (بیماری‌های اندوکراین از قبیل دیابت، بیماری‌های تیروئید و غیره، بیماری مزمن قلبی عروقی از قبیل ایسکمیک، نواقص هدایتی قلبی و افزایش فشارخون و غیره)، بیماری‌های تنفسی از قبیل آسم و غیره، نارسایی کلیه، نارسایی کبد، زخم‌های گوارشی فعال، بیماری‌های عفونی حاد از قبیل هاتیت حاد، سل، ایدز و غیره، بدخیمی‌ها، سابقه اختلالات نورولوژیک از قبیل تشنج و غیره؛ وجود اختلالات محور یک روانپزشکی بجز افسردگی (از جمله اختلالات مصرف مواد الکلی و اختلالات سایکوتیک، اختلال خلقی دو قطبی، اختلالات شناختی مانند دلیریوم و دمانس و غیره)؛ وجود اختلالات محور دو روانپزشکی (اختلالات شخصیت و عقب‌ماندگی ذهنی)؛ سابقه خانوادگی اختلال دو قطبی (بدلیل ۶ مورد گزارش سوئیچ خلقی)؛ مصرف هر نوع داروی روانپزشکی حداقل در دو ماه اخیر؛ عدم رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه؛ بارداری و شیردهی و یا عدم پیشگیری از بارداری در خانم‌های سنین باروری. حجم نمونه در این مطالعه به شرح ذیل محاسبه گردید.

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = 17.25 \square 20, \text{ in each groups}$$

$$\alpha = 0.05, \beta = 0.2, \sigma_1^2 = 65.61, \sigma_2^2 = 8.41, \mu_1 = 10.4, \mu_2 = 4.6.$$

ورود بیماران به دو گروه با استفاده از جدول اعداد تصادفی و به صورت Blocked Randomization انجام گرفت. برای یک گروه از بیماران قرص دوتیزیل ۵ میلی گرمی در روز ساخت شرکت سبحان به داروی ضد افسردگی مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین "سرتالین" اضافه شد و در گروه دیگر پلاسبو ساخت دانشکده داروسازی مشابه با دوتیزیل ۵ میلی گرمی به داروی ضد افسردگی سرتالین با دوز ۲۰۰-۵۰ میلی گرم در روز اضافه گردید. مطالعه به صورت دو سو کور انجام گرفت، بیمار و ارزیاب (دستیار روانپزشکی و روانشناس بالینی) از نوع داروهای مصرفی اطلاعی نداشتند. در ابتدای مطالعه آزمون حافظه وکسلر و پرسشنامه افسردگی همیلتون برای بیماران انجام گردید. درمان در یک دوره ۳ ماه انجام گرفت و در طی این مدت در ویزیت‌ها به فواصل یک هفته در ماه اول و سپس هر چهار هفته علایم خلقی بیماران با پرسشنامه افسردگی همیلتون مورد بررسی قرار گرفت. جهت پیگیری، بیماران در پایان طرح و سه ماه پس از پایان آن (شش ماه از شروع درمان) مجدداً ویزیت شده و آزمون حافظه وکسلر و پرسشنامه افسردگی همیلتون انجام شد. شدت علائم افسردگی بیماران دو گروه (به کمک پرسشنامه افسردگی همیلتون) توسط دستیار روانپزشکی اندازه‌گیری شد. عوارض دارویی با پرسش مستقیم و مشاعده عوارض اصلی و پر کردن چک لیست توسط دستیار روانپزشکی ارزیابی گردید. پر کردن چک لیست به صورت "بله یا خیر" بوده در حالی که دستیار روانپزشکی از نوع داروی مصرفی اطلاع نداشت. آزمون حافظه وکسلر و تفسیر آن توسط روان‌شناس بالینی انجام گردید. روانشناس بالینی از نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشت. ابزارهای اندازه‌گیری در این مطالعه شامل موارد زیر بود:

پرسشنامه افسردگی همیلتون: این آزمون طی سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ توسط ماکس هامیلتون تدوین شده است. از این آزمون برای اندازه‌گیری شدت افسردگی در کسانی که بیماری افسردگی دارند استفاده می‌شود و دارای ۱۷ علامت افسردگی است که در یک طیف ۳ یا ۵ درجه‌ای نمره‌گذاری می‌شود. ۸ علامت مربوط به شکایات جسمانی، ۵ علامت مربوط به مشکلات رفتاری، ۲ علامت مربوط شکایات شناختی و در نهایت ۲ علامت هم مربوط به تغییرات عاطفه بیماران می‌باشد. در سال ۱۳۶۵ دکتر مهریار و موسوی نسب روایی و پایایی این پرسشنامه را در زبان فارسی ارزیابی کردند. در بررسی‌های پیشین توسط هامیلتون پایایی آن از طریق ضریب همبستگی بین ارزیاب ۰/۹۰ تا ۰/۹۴ گزارش شده است. اعتبار مقیاس از طریق همبستگی با سایر ابزارها از ۰/۶۰ تا ۰/۸۴ و اعتبار سنجش درونی از ۰/۸۴ تا ۰/۹۰ بوده است. غرابی، مهریار، و مهرابی (۱۳۷۹) ضریب پایایی این مقیاس را با مقیاس درجه بندی اضطراب هامیلتون با استفاده از روش باز آزمایی ۰/۸۵ و ۰/۸۹ گزارش نمودند. ضریب همبستگی پرسشنامه افسردگی بک و این مقیاس توسط ترزنده جانی و عبدالهیان (۱۳۷۳) ۰/۶۵ گزارش شده است. امتیاز کمتر یا مساوی هفت نرمال، هشت تا سیزده خفیف، چهارده تا هیجده متوسط، نوزده تا بیست‌ودو شدید، بیست‌وسه و بیشتر خیلی شدید در نظر گرفته می‌شود.

آزمون حافظه وکسلر: شامل مجموعه‌ای از خرده آزمون‌هاست که هر یک جنبه خاصی از حافظه را می‌سنجد. این مقیاس توسط عاطف وحید و اورنگی و همکاران هنجاریابی شده است.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌های آماری داده، ها وارد نرم افزار SPSS18 شده و ابتدا با استفاده از روش‌های توصیفی داده‌ها خلاصه‌سازی شده که این کار با استفاده از میانگین $\pm$ انحراف معیار برای متغیرهای کمی و نسبت و درصد برای متغیرهای کیفی صورت گرفت. برای تحلیل داده‌ها از آزمون ANOVA و T test و Repeated Measure در استفاده شد و $P.value \geq 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰ بیمار با توجه به معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند و در دو گروه سرتالین+دونپزیل و سرتالین+پلاسبو مورد مطالعه قرار گرفتند. از ۴۰ بیمار مورد مطالعه ۳۳ بیمار زن (۸۲/۵٪) و ۷ بیمار مرد (۱۷/۵٪) بودند. میانگین سنی بیماران $36/45 \pm 7/45$ سال (حداقل ۲۴ و حداکثر ۵۳ سال) بوده و میزان تحصیلات آن‌ها به طور میانگین $8/60 \pm 3/83$ سال تحصیلی (حداقل ۲ سال و حداکثر ۱۸ سال) بوده است. توزیع شغلی بیماران نیز به این صورت بوده است، ۱۱ نفر (۲۷/۵٪) شغل آزاد، ۲۶ نفر (۶۵٪) خانه‌دار و ۳ نفر (۷/۵٪) کارمند بودند. توزیع جنسیتی و شغلی در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشته است [آزمون فیشر $p=1/0$]. نتایج **جدول شماره ۱** نشان داد سن، میزان تحصیلات، مدت زمان افسردگی قبل از شروع درمان و نمره افسردگی قبل از درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است (به ترتیب $p=0/61$ ، $p=0/22$ ، $p=0/55$ و $p=0/49$).

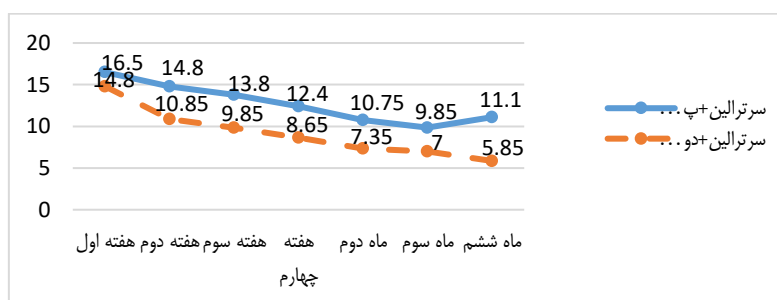
جدول ۱- میانگین سنی، میزان تحصیلات و مدت زمان افسردگی قبل از درمان در دو گروه مداخله

گروه مداخله		سن (سال)
انحراف معیار $\pm$ میانگین		
سرتالین+پلاسبو	سرتالین+دونپزیل	
۳۵/۸۵ $\pm$ ۸/۵۷	۳۷/۰۵ $\pm$ ۶/۵۲	
۹/۳۵ $\pm$ ۳/۹۹	۷/۸۵ $\pm$ ۳/۶۲	میزان تحصیلات (سال تحصیلی)
۸۴/۳۰ $\pm$ ۷۱/۲۷	۷۱/۱۰ $\pm$ ۶۷/۴۷	مدت زمان افسردگی قبل از شروع مطالعه (ماه)
۲۰/۷۰ $\pm$ ۵/۴۱	۱۸/۲۵ $\pm$ ۵/۰۹	نمره افسردگی قبل از شروع درمان

نتایج **جدول شماره ۲** و **نمودار شماره ۱** نشان داد نمره افسردگی در طی دوره درمان در هر دو گروه به طور معنی‌دار کاهش پیدا کرده است ($P < 0.05$). در آنالیز اندازه‌گیری تکرار شونده (Repeated Measure) در دو گروه مداخله، کاهش نمره افسردگی در طی درمان تا ماه سوم تفاوت معنی‌داری در دو گروه مداخله نداشت ($P > 0.05$). تنها در ماه ششم بعد از شروع درمان (۳ ماه بعد از پایان درمان)، نمره افسردگی در گروه دریافت‌کننده سرتالین و پلاسبو نسبت به ماه سوم افزایش داشته که موجب اختلاف معنی‌دار در کاهش نمره افسردگی در دو گروه مداخله شده است ($P = 0.017$).

جدول ۲- نمره افسردگی بر اساس معیار همیلتون در طی دوره درمان شش ماهه در دو گروه مداخله

گروه مداخله	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	انتهای ماه دوم	انتهای ماه سوم	انتهای ماه ششم
سرتالین+پلاسبو	۱۶/۵±۵/۰۲	۱۴/۸۰±۵/۰۸	۱۳/۸۰±۵/۰۵	۱۲/۴۰±۵/۶۲	۱۰/۷۵±۵/۰۳	۹/۸۵±۵/۱۵	۱۱/۱۰±۶/۳۸
سرتالین + دونپزیل	۱۴/۸±۵/۰۷	۱۰/۸۵±۵/۱۱	۹/۸۵±۴/۸۶	۸/۶۵±۵/۱۶	۷/۳۵±۵/۵۵	۷/۰۰±۴/۹۵	۵/۸۵±۳/۹۲

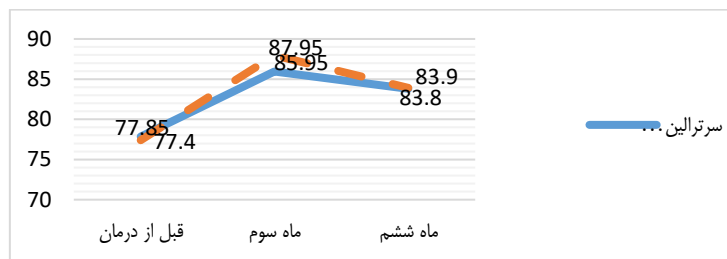


نمودار ۱- نمره افسردگی در طی درمان و سه ماه پس از درمان در دو گروه مداخله

نتایج **جدول شماره ۳** و **نمودار شماره ۲** نمره حافظه در شروع درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0.94$). در هر دو گروه دریافت‌کننده سرتالین + دونپزیل و سرتالین + پلاسبو، آزمون حافظه بعد از ۳ ماه از شروع درمان افزایش معنی‌داری داشته است (به ترتیب $P < 0.001$ و $P = 0.003$). اما در ماه ششم (۳ ماه بعد از پایان درمان دونپزیل و دارونما) نمره آزمون حافظه در گروه دریافت‌کننده پلاسبو نسبت به شروع درمان تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P = 0.12$)؛ در حالیکه در گروه دریافت‌کننده دونپزیل با اینکه نمره آزمون حافظه در ماه ششم نسبت به ماه سوم کاهش داشته است ولی همچنان نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌دار داشته است ($P = 0.021$). در آنالیز اندازه‌گیری تکرار شونده میزان افزایش نمره آزمون حافظه سه ماه بعد از شروع درمان در دو گروه مداخله تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P > 0.05$).

جدول ۳- نمره آزمون حافظه و کسیر قبل از درمان، سه ماه و شش ماه بعد از شروع درمان در دو گروه مداخله

گروه مداخله	نمره حافظه و کسیر (انحراف معیار ± میانگین)		
	قبل از شروع درمان	ماه سوم	ماه ششم
سرتالین+پلاسبو	۷۷/۸۵±۲۱/۱۹	۸۵/۹۵±۲۶/۷۴	۸۳/۸۰±۲۷/۴۵
سرتالین+دونپزیل	۷۷/۴۰±۱۸/۴۸	۸۷/۹۵±۲۲/۰۵	۸۳/۹۰±۱۶/۴۶



نمودار ۲- نمره آزمون حافظه قبل از درمان و طی درمان و سه ماه پس از درمان

عوارض جانبی مشاهده شده در این مطالعه شامل سردرد، سرگیجه، حالت تهوع، درد شکم، بی خوابی، تعریق، ترمور، طپش قلب، کاهش وزن و کاهش میل جنسی بوده است که فراوانی آن‌ها تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشته است ($P > 0.05$). در هیچ کدام از بیماران مورد مطالعه سوییچ خلقی اتفاق نیفتاد.

بحث

در مطالعه حاضر اثر مداخله درمانی داروی ضد افسردگی سرتالین به همراه یک داروی مهار کننده کولین استراز در مقایسه با پلاسبو بر روی میزان افسردگی و حافظه ۴۰ بیمار افسرده مورد بررسی قرار گرفت. هر دو مداخله دارویی میزان افسردگی را در طی سه ماه درمان کاهش دادند. همچنین در هر دو گروه نمره حافظه در طی دوره‌ی سه ماهه درمان بهبود داشته است. اما در گروه دریافت کننده سرتالین و پلاسبو نمره افسردگی سه ماه بعد از پایان درمان (ماه ششم) افزایش معنی‌داری نسبت به زمان دریافت دارو داشته است، در صورتی که در گروه دریافت کننده دونپزیل به همراه سرتالین، کاهش نمره افسردگی تا سه ماه بعد از درمان پایدار مانده بود. همچنین نمره حافظه در ماه ششم در گروه دریافت کننده پلاسبو تفاوت معنی‌داری با شروع درمان نداشته، در حالی که در گروه دریافت کننده دونپزیل بهبود حافظه بعد از پایان درمان نیز پایدار مانده بود. اثرات مهار کننده‌های کولین استراز در بهبود حافظه در بیماری آلزایمر در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۷). در اختلالات شناختی مینیمال MCI نیز برتری اثرات دونپزیل در مقایسه با پلاسبو گزارش شده است ولی این یافته در سایر مطالعات پایدار نبوده (۱۰). در مطالعات بر روی افراد سالمند مبتلا به افسردگی و اختلالات شناختی نیز نقص نوروترانسمیتری کولینرژیک را مرتبط با اختلال شناختی و افسردگی دانسته‌اند، به‌طوری که دونپزیل اثر مفیدی روی این افراد داشته است (۱۴). البته نقش سیستم نوروترانسمیتری کاتکول آمینی (نوراپی نفرین و سروتونین) نیز در تنظیم عملکرد شناختی در برخی مطالعات نشان داده شده است و نقص این سیستم در اختلال شناختی بیماران افسرده مشاهده شده است (۱۱). در مطالعه پلتون (Pelton) و همکاران (۲۰۰۸) (۱۸) اثر دونپزیل را در مقایسه با پلاسبو در بهبود حافظه و اختلال شناختی افراد سالمند افسرده را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که استفاده از دونپزیل در مقایسه با پلاسبو باعث بهبود حافظه فوری در بیماران افسرده دارای اختلال شناختی شده بود و همچنین این اثر تا مدتی بعد از درمان نیز پایدار بوده است. نتایج این مطالعه با مطالعه پلتون (Pelton) و همکاران (۲۰۰۸) (۱۸) در تأثیر دونپزیل در بهبودی علایم شناختی بیماران سالمند مبتلا به افسردگی هم خوانی داشت. از نقاط قوت مطالعه حاضر نسبت به مطالعه‌ی پلتون (Pelton)، تعداد بیشتر نمونه، یکسان بودن تشخیص تمام بیماران پیش از مطالعه بود. البته بهبود شناختی به نظر نمی‌رسد که در همه حوزه‌های شناختی باشد، به طوری که در مطالعه آنا (Zaninotto) و همکاران (۲۰۰۹)، حافظه بینایی بیشترین تأثیر مثبت را از دونپزیل می‌برد، در مقابل حافظه کلامی فوری (مشکل شایع در بیماران آلزایمری) کمترین سود را می‌برد (۱). این یافته بر روی افراد سالم داوطلب هم در مصرف مزمن دونپزیل مشاهده شده است (۳). استفاده از سایر مهارکننده‌های کولین استراز مانند گالانتامین در بیماران مبتلا به افسردگی بدون دمانس، تأثیر مثبتی در اختلال شناختی خفیف و یا خلق بیمار نداشته است (۱۴).

در ارتباط با تأثیرات خلقی بیماران هم‌منطور که قبلاً نشان داده شده برجسته بودن سیستم کولینرژیک مرتبط با افسردگی و برجسته بودن سیستم منوآمینرژیک مرتبط با مانیا می‌باشد ولی در استفاده از دونپزیل این سیستم کولینرژیک است که افزایش فعالیت دارد، بنابراین نقش دونپزیل در تغییرات خلق مورد بحث می‌باشد (۲۰). در مطالعه‌ای توسط کولینز (Collins) و همکاران (۲۰۱۱) بروز علائم مانیا و هایپومانیا در ارتباط با مصرف دونپزیل گزارش شده است (۱۹). در مطالعه‌ای بر روی افراد داوطلب سالم، استفاده از تک دوز دونپزیل موجب بروز علائم اضطرابی و افزایش انرژی و برانگیختگی می‌شود ولی در

هوشیاری افراد تغییر ایجاد نکرده است که این مشخصه‌های کاراکتریستیک هایپومانیا می‌باشد. در این مطالعه نشان داده شد که این تغییرات مرتبط با افزایش علائم سوماتیک یا غلظت فاکتور نروتروفیک مغزی BDNF نبوده است (۹). در مطالعه لو (Lu) و همکاران (۲۰۰۹) (۱۷) افسردگی یک عامل پیش‌بینی‌کننده مثبت در پیشرفت اختلال شناختی خفیف به سمت آلزایمر معرفی شده است و محققین این مطالعه نشان دادند که استفاده از دونپزیل در این بیماران در مقایسه با پلاسبو و ویتامین E در کاهش پیشرفت به سمت آلزایمر موثر بوده است بدون اینکه در بهبود افسردگی موثر باشد. در مطالعات دیگری نیز نشان داده شده که استفاده از دونپزیل با تاثیر موقتی که بر بهبود عملکرد شناختی دارد میزان پیشرفت به سمت دمانس را در طی ۲ سال کاهش می‌دهد (۵). در مطالعه چارلز (Charls) و همکاران (۲۰۱۱) محققین نشان دادند که در بیماران مبتلا به افسردگی به همراه اختلال شناختی میزان پیشرفت به سمت دمانس در دریافت‌کننده دونپزیل ۱۰ درصد بوده است، در حالی که در گروه دریافت‌کننده پلاسبو ۳۳ درصد بوده است. البته در مطالعاتی نیز نشان داده شده که استفاده از مهارکننده کولین استراز تأثیری در کاهش میزان پیشرفت دمانس نداشته است (۲۰). البته نگرانی‌هایی نیز در مورد استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز وجود دارد. با توجه به تئوری کولینرژیک در مورد اختلالات خلقی، استفاده از این داروها می‌تواند با افزایش خطر عود افسردگی در بیماران همراه باشد. این تئوری بیانگر افزایش حساسیت کولینرژیک به اثرات دپرسوژنیک داروهای کولینوسپتیک در بیماران افسرده می‌باشد (۸). در مطالعه حاضر هیچ کدام از بیماران تشدید علایم بیماری را تجربه نکردند و این برخلاف نتایج مطالعه چارلز (Charls) و همکاران (۲۰۱۱) (۲۰) بود. در مورد عوارض جانبی استفاده از دونپزیل، در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در دو گروه مداخله مشاهده نشد. این در حالی است که در بررسی کوکین (Cochrane) توسط بریکز (Birks) در سال ۲۰۰۶ (۲۱) اثرات مهارکننده کولین استراز، کم، کوتاه‌مدت و همراه با عوارض جانبی قابل ملاحظه گزارش شده است.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر استفاده از دونپزیل در مقایسه با پلاسبو در بیماران افسرده، در طی دوره مصرف دارو اثرات متفاوتی بر کاهش افسردگی و بهبود حافظه نداشتند، در حالی که در بررسی سه ماه بعد از پایان درمان، افزایش نمره افسردگی و کاهش نمره حافظه در گروه مصرف‌کننده دونپزیل به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بوده و در نتیجه بهبودی افسردگی و حافظه با مصرف دونپزیل به همراه داروی ضد افسردگی پایدارتر بوده است.

از محدودیت‌های مطالعه این بود که بیماران مورد مطالعه به صورت سرپایی مراجعه می‌کردند و نظارت بر مصرف دارو در منزل تنها با پرسش از بیماران در مراجعه حضوری یا طی تماس‌های تلفنی چک می‌شد. در راستای محدودیت‌های مطالعه، انجام مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر، با مدت طولانی‌تر پیگیری، با سایر داروهای مهارکننده کولین استراز و نیز انجام مطالعه در شرایط بستری و با کنترل دقیق و نظارت بر مصرف دارو توسط بیمار پیشنهاد می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی سمانه فرنیاء؛ روش شناسی، سید داود حسینی تالاری؛ تحلیل، نرجس هندویی؛ تحقیق، جمشید یزدانی چراتی؛ مدیریت داده‌ها، جمشید یزدانی چراتی؛ نگارش-تهیه پیش‌نویس، سید داود حسینی تالاری؛ نظارت، نرجس هندویی؛ مدیریت پروژه، سمانه فرنیاء.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام شرکت کنندگانی که در این تحقیق شرکت کرده و همچنین تمامی افرادی که در تمام مراحل مطالعه همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌کنند.

References

1. Zaninotto AL, Bueno OF, Pradella-Hallinan M, Tufik S, Rusted J, Stough C, Pompéia S. Acute cognitive effects of donepezil in young, healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(6):453-64. doi: [10.1002/hup.1044](https://doi.org/10.1002/hup.1044)
2. Mahdijreji HA, Peeri M, Azarbayjani MA, Fattahi Masrour F. Fluoxetine combined with swimming exercise synergistically reduces lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by normalizing the HPA axis and brain inflammation in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023;232:173640. doi: [10.1016/j.pbb.2023.173640](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173640)
3. McDermott CL, Gray SL. Cholinesterase inhibitor adjunctive therapy for cognitive impairment and depressive symptoms in older adults with depression. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):599-605. doi: [10.1345/aph.1Q445](https://doi.org/10.1345/aph.1Q445)
4. Soto NN, Gaspar P, Bacci A. Not Just a Mood Disorder—Is Depression a Neurodevelopmental, Cognitive Disorder? Focus on Prefronto-Thalamic Circuits. *ACS Chem Neurosci*. 2024;15(8):1611-1618. doi: [10.1021/acscchemneuro.3c00828](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00828)
5. Koenig HG. Adjuvant and mainstream treatments for depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, and cognitive impairment. *Int J Psychiatry Med*. 2024;59(5):507-510. doi: [10.1177/00912174241274420](https://doi.org/10.1177/00912174241274420)
6. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013306. doi: [10.1002/14651858.CD013306.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2)
7. Zacková L, Jáni M, Brázdil M, Nikolova YS, Marečková K. Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102830. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102830](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102830)
8. Mirchandaney R, Barete R, Asarnow LD. Moderators of Cognitive Behavioral Treatment for Insomnia on Depression and Anxiety Outcomes. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(2):121-128. doi: [10.1007/s11920-022-01326-3](https://doi.org/10.1007/s11920-022-01326-3)
9. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(16):e37799. doi: [10.1097/MD.00000000000037799](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037799)
10. Amouzaad Mahdijreji H, Peeri M, Azarbayjani MA, Masrour FF. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. *Neurotoxicology*. 2023;97:101-108. doi: [10.1016/j.neuro.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.06.004)
11. Jia M, Fan Y, Ma Q, Yang D, Wang Y, He X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes cognitive impairment via bile acid metabolism in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):503. doi: [10.1038/s41398-024-03211-4](https://doi.org/10.1038/s41398-024-03211-4)
12. Ray I, Fulham L, Simpson AI, Vogel T, Gerritsen C, Patel K, Jones RM. A comparison of men and women referred to provincial correctional mental health services in Ontario, Canada. *Crim Behav Ment Health*. 2022;32(5):358-370. doi: [10.1002/cbm.2263](https://doi.org/10.1002/cbm.2263)
13. Miozzo R, Eaton W, Bienvenu OJ, Samuels J, Nestadt G. Psychiatric comorbidity in the Baltimore ECA follow-up study: the matrix approach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(1):141-151. doi: [10.1007/s00127-021-02184-9](https://doi.org/10.1007/s00127-021-02184-9)
14. Pompeia S, Gouveia JR, Galduróz JC. Acute mood effect of donepezil in young, healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(3):263-9. doi: [10.1002/hup.2319](https://doi.org/10.1002/hup.2319)
15. Resnick B, Galik E, Boltz M, Holmes S, Fix S, Vigne E, Zhu S, Lewis R. Polypharmacy in Assisted Living and Impact on Clinical Outcomes. *Consult Pharm*. 2018;33(6):321-330. doi: [10.4140/TCP.n.2018.321](https://doi.org/10.4140/TCP.n.2018.321)
16. Dybicz SB, Keohane DJ, Erwin WG, McRae T, Shah SN. Patterns of cholinesterase-inhibitor use in the nursing home setting: a retrospective analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(2):154-60. doi: [10.1016/j.amjopharm.2006.06.002](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2006.06.002)

17. Lu PH, Edland SD, Teng E, Tingus K, Petersen RC, Cummings JL; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*. 2009;72(24):2115-21. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181aa52d3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa52d3)
18. Pelton GH, Harper OL, Tabert MH, Sackeim HA, Scarmeas N, Roose SP, Devanand DP. Randomized double-blind placebo-controlled donepezil augmentation in antidepressant-treated elderly patients with depression and cognitive impairment: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):670-6. doi: [10.1002/gps.1958](https://doi.org/10.1002/gps.1958)
19. Collins C, Copeland B, Croucher M. Bipolar affective disorder, type II, apparently precipitated by donepezil. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):503-4. doi: [10.1017/S1041610210002206](https://doi.org/10.1017/S1041610210002206)
20. Reynolds CF 3rd, Butters MA, Lopez O, Pollock BG, Dew MA, Mulsant BH et al. Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):51-60. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.184](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.184)
21. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD005593. doi: [10.1002/14651858.CD005593](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593)