

A Systematic Review

Effects of Donepezil on clinical symptoms, language, and executive skills in individuals with Autism Spectrum Disorder: A systematic review

Shahrokh Amiri¹, Shadi Farabi Maleki^{2*}, Leila Mandaloo², Morteza Ghojzadeh³, Manouchehr Seyed Vafae⁴

¹Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Research Center of Evidence-based Medicine, EBM Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Psychiatry, Nuclear Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 19 Sep 2023

Accepted: 30 Oct 2023

ePublished: 2 Jul 2024

Keywords:

- Autism Spectrum Disorder
- Donepezil
- Clinical Global Impression
- Executive Functioning

Abstract

Background. This study assessed the potential efficacy of donepezil in treating autism spectrum disorder (ASD), a neurodevelopmental condition characterized by social communication difficulties and repetitive behaviors. Donepezil, primarily used to treat Alzheimer's disease as an acetylcholinesterase inhibitor, has gained attention as a potential treatment for ASD symptoms.

Methods. Following PRISMA guidelines, a systematic review was conducted to investigate the effects of donepezil on individuals with ASD. Outcome measures assessed various aspects of ASD, including language skills, executive function, behavior, and core symptoms. Nine studies were identified, including four randomized controlled trials (RCTs), three retrospective studies, one open-label trial, and one case report.

Results. One RCT reported significant improvements in expressive and receptive language skills, especially in younger children. Another study combining donepezil with choline supplementation showed enhanced receptive language skills, particularly in younger participants. An open-label trial indicated improved rapid eye movement sleep patterns in autistic children treated with donepezil. Several retrospective studies reported improvements in behavioral symptoms, such as aggression and hyperactivity. However, other RCTs did not find statistically significant improvements in executive functioning.

Conclusion. In general, donepezil use in ASD demonstrates promise in specific areas, notably language development and behavioral symptom management. However, the results are contradictory, requiring further research to clarify its role, optimal dosing, long-term effects, and potential side effects in individuals with ASD.

Practical Implications. Donepezil can be used to improve the clinical global impression and language skills of people with ASD.

How to cite this article: Amiri S, Farabi Maleki SH, Mandaloo L, Ghojzadeh M, Seyed Vafae M. Effects of Donepezil on clinical symptoms, language, and executive skills in individuals with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(4):355-370. doi: 10.34172/mj.2024.039. Persian.

Extended Abstract

Background

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition marked by social communication difficulties and repetitive behaviors. Its diagnosis relies on clinical assessment and early

symptom recognition, typically emerging in early childhood and affecting around 1 in 44 children worldwide, with a higher prevalence in males. ASD often co-occurs with various challenges, such as anxiety, aggression, and sleep disorders. Recent

*Corresponding author; Email: shadfa8@gmail.com

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

research has highlighted abnormalities in the cholinergic system in ASD, suggesting that drugs such as donepezil, commonly used for Alzheimer's disease, might help improve cognitive and behavioral symptoms. Donepezil inhibits acetylcholinesterase, potentially addressing cholinergic irregularities in autism. Studies have shown promise in enhancing memory, social behavior, language, and core ASD features with donepezil treatment. This review aimed to systematically assess the existing research on the effects of donepezil on individuals with ASD, exploring its potential as a therapeutic option for this neurodevelopmental condition.

Methods

This systematic review of the effect of donepezil on autism was performed according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses and the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology for systematic review. The protocol for this systematic review was registered with PROSPERO.

Search Strategy

Initially, a search was conducted on PubMed, analyzing the titles and abstracts. In the second phase, an extensive search was performed in April 2023 across multiple databases, including MEDLINE, Scopus, Cochrane, Web of Science, Google Scholar, and Embase. Furthermore, additional resources were diligently scoured for unpublished studies, including ProQuest, Gray.net, and Google Scholar. Several Iranian-Persian databases, such as SID, Mگیران, Barakat, and Irandoc, were explored as well. The complete search strategy for PubMed can be found in Supplementary File 1.

Study Selection

All identified citations were imported into EndNote X9, and any duplicate entries were eliminated meticulously. To evaluate whether the studies met the inclusion criteria for this review, two independent reviewers conducted an initial screening of the titles and abstracts. Subsequently, the full texts of eligible studies were subjected to a comprehensive assessment and review by two independent

professional reviewers. In cases where a study failed to meet the inclusion criteria, it was promptly excluded from further consideration. Any discrepancies or disagreements between the two initial reviewers were resolved through open discussion or, if necessary, by consulting a third reviewer for a final decision.

Assessment of Methodological Quality

Per standardized critical appraisal tools developed by the JBI, each eligible study was subjected to rigorous assessment by two evaluators at the study level. Any discrepancies or disagreements between these reviewers were resolved through constructive discussion or, if necessary, by seeking input from a third reviewer. Studies that achieved a score of 15% or greater on the evaluation questions were considered to be of high or moderate quality and were subsequently included in the analysis.

Results

The study conducted a systematic search of electronic databases, resulting in the identification of 315 articles related to the therapeutic use of donepezil in autism. Overall, 169 irrelevant studies were excluded after screening the titles and abstracts. Among the remaining 150 studies, 89 were unrelated, 34 were narrative reviews, 15 were animal model studies, and 2 were conference abstracts or editorials. This led to the exclusion of 140 studies, leaving 10 for full-text examination. One study in a language other than English or Persian was further excluded, resulting in the final inclusion of 9 studies for a systematic review. Of the 9 included studies, 4 were randomized clinical trials. The first trial, a placebo-controlled double-blind study, found no significant differences in executive functioning in ASD patients treated with donepezil. The second trial, a double-blind randomized controlled trial (RCT), reported significant improvements in expressive and receptive language and a decrease in the severity of autistic features in children with ASD receiving donepezil. The third double-blind RCT investigated the combination of donepezil and choline, revealing improvements in receptive language skills in younger children but not in adolescents with ASD. One open-label trial focused on the effect of donepezil on rapid

eye movement (REM) sleep in autistic children, showing improvements in REM sleep percentage and latency. Additionally, three retrospective, uncontrolled studies demonstrated the potential benefits of donepezil in improving clinical global impression (CGI) scores and the core symptoms of ASD. The review assessed various outcomes, including CGI severity evaluation, receptive and expressive language improvements, and changes in the Aberrant Behavior Checklist (ABC) subscale values. Although improvements were observed in these areas, the statistical significance varied across studies. In summary, the systematic review suggests contradictory findings regarding the efficacy of donepezil in treating autism. Some studies showed positive effects on language and behavioral symptoms, especially in younger children, while others did not find significant improvements in executive functioning. Accordingly, further research is needed to establish the effectiveness and safety of donepezil in the treatment of ASD.

Conclusion

The results of the current study, conducted through searches in the selected databases using predefined keywords, revealed that out of the total of 9 studies included for the systematic review, the quality of all the studies was assessed to be at least moderate to high based on the JBI checklist. Among these, 4 studies directly focused on assessing CGIs, 3 studies examined language skills (expressive and receptive), and 2 articles addressed executive function and various aspects related to hyperactivity, ABC scales, sleep, and the like, each in a distinct manner. The majority of the articles indicated improvements in language skills, sleep patterns, hyperactivity, executive function, and overall clinical presentation. Unfortunately, none of these articles met the necessary criteria for conducting a meta-analysis and were therefore not amenable to such an analysis.

بررسی تأثیرات دونپزیل بر روی علایم بالینی و مهارت‌های زبانی و اجرایی در افراد مبتلا به طیف اوتیسم: یک مرور نظام‌مند

شاهرخ امیری^{۱*}، شادی فارابی ملکی^{۲*}، لیلا مندالو^{۳*}، مرتضی قوجازاده^{۳*}، منوچهر سیدی وفایی^{۴*}

^۱مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۳مرکز تحقیقات مبتنی بر شواهد، مرکز EBM، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۴گروه روانپزشکی، پزشکی هسته‌ای، دانشگاه دانمارک جنوبی، اودنسه، دانمارک

چکیده

زمینه. اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک گروه از اختلالات است که با مشکلاتی در رفتارهای حسی-حرکتی تکراری اولیه، تعامل اجتماعی و مهارت‌های ارتباطی و الگوهای کلیشه‌ای فعالیت‌ها توصیف می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی نظام‌مند تأثیرات داروی دونپزیل بر روی ASD بود.

روش کار. مرور نظام‌مند با استفاده از پروتکل JBI در پایگاه‌های اطلاعاتی Medline (PubMed), Cochrane و Scopus، و EMBASE انجام شد. مقالات به زبان انگلیسی با تاریخ انتشار حداکثر تا سال ۲۰۲۴ انتخاب شدند.

یافته‌ها. ۹ مطالعه (۴ کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، ۴ مداخله با برچسب باز و ۱ گزارش موردی) وارد مرور نظام‌مند شدند. نتایج مطالعات متنوع بودند و برخی از مطالعات نشان دادند که دونپزیل ممکن است در توسعه زبان و مدیریت علائم رفتاری بهبود ایجاد کند. یافته‌ها نشان دادند که بهبودهای قابل توجهی در مهارت‌های زبانی بیانی و دریافتی در کودکان با سنین پایین‌تر رخ می‌دهد و مهارت‌های عملکردی به‌ویژه در جوانان بهبود می‌یابد. همچنین، تأثیر مثبتی بر الگوهای خواب نیز گزارش شد. با این حال، نتایج برخی مطالعات در عملکرد اجرایی متفاوت بودند.

نتیجه‌گیری. دونپزیل ممکن است در بهبود توسعه زبان و کنترل علائم رفتاری در ASD مؤثر باشد، اما نیاز به تحقیقات بیشتر در مورد دوز استفاده، تأثیرات بلندمدت، و عوارض جانبی وجود دارد.

پیامدهای عملی. دونپزیل می‌تواند جهت بهبود نمای کلی بالینی و مهارت‌های زبانی افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم مورد استفاده قرار گیرد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۲۸

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۱

انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۴/۱۲

کلیدواژه‌ها:

- اختلال طیف اوتیسم
- دونپزیل
- نمای کلی بالینی
- عملکرد اجرایی

مقدمه

مورد نیاز است.^۱ سه اختلال اوتیسم، اختلال رشد فراگیر و سندرم اسپرگر از نظر شدت علائم و رشد اولیه شناختی، زبانی و رفتار اجتماعی متفاوت هستند و اکنون همگی زیرشاخه‌ای از اختلالات طیف اوتیسم محسوب می‌شوند. مطابق با آمارهای ارائه شده، شیوع اختلال طیف اوتیسم در کودکان مدرسه‌ای حدود ۱ در ۴۴ نفر تخمین زده می‌شود. اختلالات نافذ رشدی با شدت کمتر در جامعه شایع‌تر هستند. اختلال اوتیستیک در مردان چهار برابر بیشتر از زنان تشخیص داده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً ۳۰ درصد از افراد اوتیستیک دارای عقب ماندگی ذهنی هستند.^۲ در طول ۵۰ سال گذشته، اوتیسم به‌عنوان اختلالی که در

اختلالات طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorder) یک گروه از اختلالات عصبی-رشدی است که با مشکلاتی در رفتارهای حسی-حرکتی تکراری، تعاملات اجتماعی و مهارت‌های ارتباطی توصیف می‌شود. داروی دونپزیل، که معمولاً برای درمان بیماری آلزایمر استفاده می‌شود، به دلیل اثرات مثبت احتمالی آن بر عملکرد شناختی و کاهش رفتارهای تکراری، به‌عنوان یک درمان پیشنهادی برای ASD مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مطالعه بررسی نظام‌مند تأثیرات دونپزیل بر علائم ASD بود. نتایج اولیه نشان می‌دهد که این دارو ممکن است به بهبود برخی از علائم ASD کمک کند، اما تحقیقات بیشتری برای تأیید اثرات آن

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: shadfa8@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

کولین استراز، به عنوان یک درمان احتمالی اوتیسم وجود دارد. چندین مطالعه اخیر نشان داده اند که مهار کننده های کولین استراز ممکن است عملکرد رفتاری، رفتار اجتماعی، زبان و ویژگی های اصلی اختلال طیف اوتیسم را بهبود بخشند. دونپیزیل هیدروکلراید یک مهارکننده استیل کولین استراز است که توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماری آلزایمر تأیید شده است. برخی مطالعات حاکی از بهبود اختلال عملکرد حافظه در بیماران مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک با مصرف دونپیزیل است. همچنین نشان داده شده است که دونپیزیل در زوال عقل عروقی، بیماری جسم لووی، بیماری پارکینسون و اختلال شناختی مرتبط با مولتیپل اسکلوزیس مفید است.^{۱۲} فرض بر این است که مکانیسم اصلی عمل که از طریق آن بر شناخت و عملکرد تأثیر می گذارد، مهار آنزیم استیل کولین استراز در مغز است. در چند مطالعه ای اخیر دونپیزیل توانسته تأثیرات قابل قبولی در حیطه ی زبانی (Receptive, Expressive) مهارت های اجتماعی و (Executive Functioning, EF) داشته باشد.^{۱۳} بنابراین با توجه به بررسی ها و مطالعاتی که در این زمینه داشتیم به دلیل نبود یک مطالعه مرور نظام مند در این زمینه که تأثیرات دونپیزیل را در حیطه های مختلف بررسی کند، بر آن شدیم تا یک مطالعه ی سیستماتیک در رابطه با این موضوع انجام دهیم.

روش کار

برای شناخت مطالعات واجد شرایط، دو محقق (ش.ف.م و ل.م) به صورت مستقل عناوین و خلاصه مقالات را بررسی کردند و سپس متن کامل مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، به طور کامل ارزیابی کردند. مقالات جمع آوری شده به صورت جداگانه برای جلوگیری از تکرار مورد بررسی قرار گرفت. سپس این دو محقق متن کامل را برای استناداتی که حداقل یکی از محققان به طور بالقوه واجد شرایط بودن آن را تأیید می کردند، به دست آوردند. اختلاف نظر بین دو محقق توسط بحث با نویسنده سوم و چهارم (ش.ا و م.ق) حل شد. این مطالعه با توجه به کتاب راهنمای کوکران (handbook Cochrane Collaboration) و بیانیه پریزما؛ موارد ترجیحی در گزارش مقالات مروری منظم و فراتحلیل ها (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement) طراحی شد. فرمول PICOS: شرکت کنندگان، مداخلات، مقایسه، نتایج و طرح مطالعه به منظور تعیین معیارهای پذیرش مطالعه (جدول ۱) دنبال شد.

دوران کودکی شروع می شود و به یک بیماری مادام العمر تبدیل می شود، مورد بررسی قرار گرفته است. چشم انداز بسیاری از افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم امروزه نسبت به ۵۰ سال پیش امیدوار کننده است. امروزه، بسیاری از افراد مبتلا به این اختلال قادر به خواندن، صحبت کردن و زندگی در جامعه عادی به جای مؤسسات خاص هستند و برخی تا حد زیادی تا بزرگسالی بدون علائم می باشند.^۳ اختلال طیف اوتیسم بار اقتصادی قابل توجهی را به خانواده ها و جوامع تحمیل می کند. بزرگسالانی که با این اختلال زندگی می کنند، به طور مستقل نمی توانند کار کنند، در نتیجه سطح مراقبت های بهداشتی و هزینه های تحصیلی بالاتر و درآمد از دست رفته بیشتری را برای مراقبین خود ایجاد می کنند.^۴ در این زمینه، مطالعات نشان داده اند که زنان خانه دار دارای فرزندان اوتیسمی، کمترین میانگین امتیاز کیفیت زندگی را در مقایسه با سایر مادران دارند.^۵ علل اختلال طیف اوتیسم ناهمگن و تا حد زیادی ناشناخته است. در میان تحقیقاتی که در زمینه اوتیسم گزارش شده است، مشاهدات عصبی آناتومیک مهم ترین شواهد لازم را ارائه می دهند. نتایج مطالعات پس از مرگ و تصویربرداری نشان داده اند که بسیاری از ساختارهای اصلی مغز از جمله مخچه، سیستم لیمبیک، عقده های بازال، جسم کلوزوم و ساقه مغز درگیر هستند.^{۶،۷} مطالعات اخیر کاهش فعالیت گیرنده های استیل کولین و نیکوتین را در نمونه های مغز افراد اوتیستیک نشان داده است. یافته ها این فرضیه را تقویت کرده است که افزایش فعالیت استیل کولینرژیک ممکن است برخی از ویژگی های اوتیسم را بهبود بخشد.^۸ با توجه به این موضوع، دارو درمانی ممکن است ناهنجاری های استیل کولینرژیک را که ممکن است در کودکان اوتیستیک وجود داشته باشد، بهبود بخشد. اگرچه هنوز هیچ درمان یا درمان مبتنی بر علت برای اوتیسم وجود ندارد و تنها ریسپریدون و آریپیپرازول و در کشورهای اروپایی هالوپریدول برای کاهش علائم اوتیسم از سازمان غذا و دارو تأییدیه دارند.^{۹،۱۰} نوروپاتی های آوران کولینرژیک قشر مغز را در طول مراحل دینامیکی تشکیل سیناپس و تمایز عصبی عصب دهی می کنند و احتمال می دهند که آنها ممکن است نقش تنظیمی در این اعمال داشته باشند. در برخی از مطالعات، اندازه گیری فعالیت کولینرژیک در قشر مغز و هیپوکامپ انسان تغییرات قابل توجهی پس از تولد در اوایل دوره پس از زایمان زمانی که اولین علائم اوتیسم ظاهر می شود نشان می دهد.^{۱۱} از سوی دیگر، ناهنجاری های عصبی شیمیایی در سیستم کولینرژیک در افراد اوتیستیک ثبت شده است. بنابراین، علاقه فزاینده ای به استفاده از داروهای تقویت کننده شناختی مانند مهار کننده های

جدول ۱. معیارهای PICO

پارامترها	معیارهای تعیین شده برای مطالعه
Population	جمعیت، بیماری یا مشکل مورد مطالعه
Intervention	مداخله درمانی، مواجهه یا روش تشخیصی
Comparator	مقایسه‌ها
Outcome	پیامد مورد نظر

سه نویسنده (ش.ا، ش.ف.م و ل.م) به‌طور جداگانه میان پایگاه‌های اطلاعات الکترونیکی Cochrane Central Register of Web of Sciences, Scopus, MEDLINE (PubMed), Controlled Trials, Cinhal, Science Direct, Clinicaltrial.gov, Google Scholar, EMBASE, PsychoInfon, ProQuest (Thesis) به جستجوی متون بر اساس عناوین و خلاصه مقالات پرداختند. در همان زمان، نویسندگان به‌صورت دستی کتاب‌شناسی و منابع مطالعات گنجانده شده را نیز مورد جستجو قرار دادند تا هر گونه مطالعات احتمالی را شناسایی کنند. در این مطالعه، پایان‌نامه‌ها، مقالات و مطالعات کارآزمایی بالینی نامرتب با هدف مطالعه و همچنین مقالات ارائه شده در همایش‌ها مورد ارزیابی نظام‌مند قرار نگرفتند. جستجوی ادبیات با بهره‌گیری از اصطلاحات موضوعی پزشکی (MeSH) با کلید واژه‌های شامل (Autism spectrum disorders [MeSH Terms]) OR (autism spectrum disorders [Title/Abstract]) OR (pervasive developmental disorder [Title/Abstract]) OR (pervasive development disorder [MeSH Terms]) OR (PDD) OR (Asperger [Title/Abstract]) OR (Asperger s syndrome [MeSH Terms]) OR (childhood disintegrative disorder [Title/Abstract]) OR (autistic disorder [MeSH Terms]) AND (donepezil [Title/Abstract]) OR (donepezil hydrochloride) OR (donepezil [MeSH Terms]) استراتژی جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی مختلف در قسمت ضمایم پیوست شده‌است. نویسندگان پس از جستجوی اولیه به روش زیر به جستجو در مقالات چاپ شده جدید مربوط به هدف مطالعه پرداختند:

۱. جستجوی ماهانه پایگاه داده: Cochrane Clinicaltrial.gov, (CENTRAL) Controlled Trials, Central Register of Cochrane
۲. جستجوی هفتگی: Register of MEDLINE (PubMed)
۳. جستجوی هفتگی پایگاه‌های اطلاعاتی: ProQuest, Google Scholar, Scopus, Web of Science, Science Direct (Thesis)

۴. جستجوی هفتگی پایگاه‌های داده: EMBASE, Cinhal, Endnote, Philadelphia, Thomas Reuters, PsychoInfon (PA و نرم‌افزار)

برای مدیریت مقالات استخراج شده مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، علاوه بر پایگاه‌های فوق، جستجوی فهرست منابع مطالعات منتخب و نیز مقالات ارائه شده در کنفرانس‌های مرتبط به‌صورت دستی جستجو شدند. مقالات و مستندات استخراج شده طی چند مرحله از نظر عنوان، چکیده و تمام متن غربالگری و مطالعات نهایی که دارای معیارهای ورود بودند وارد مرور نهایی شدند. مطالعات بدست آمده توسط ۲ نفر متخصص ارزیابی و با استفاده از چک‌لیست JBI (لطفاً به فایل ضمیمه مراجعه کنید) از نظر خطر سوگیری انتخاب، عملکرد، گزارش و نیز محتوا مورد نقادی قرار گرفتند و در نهایت مطالعات با کیفیت پائین کنار گذاشته شدند. اطلاعات مورد نیاز از مطالعات با استفاده از جدولی که از پیش طراحی و مورد پیش آزمون قرار گرفته بود، استخراج شدند. جهت استخراج داده‌ها، مقالات ابتدا بر اساس تاریخ انتشار مرتب شده و بعد از مطالعه دقیق و استخراج اطلاعات مورد نیاز، نتایج استخراج شده ابتدا در extraction table در محیط نرم‌افزاری excel خلاصه گردید. به‌منظور استخراج داده‌ها از فرم‌های استاندارد استخراج داده JBI Data Extraction Form for Review for Systematic Reviews and Research Syntheses استفاده گردید. استخراج داده توسط دو نفر به شکل مجزا انجام و توسط نفر سوم نیز کنترل و تأیید شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بودند:

۱. مطالعات مداخله‌ای که اثر دونپیزل را بر روی افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بررسی کرده‌اند.
۲. مطالعاتی که به زبان انگلیسی و فارسی نگارش شده‌اند.
۳. مطالعاتی که کیفیت لازم بر اساس چک‌لیست JBI جهت ورود به مطالعه را دارند.

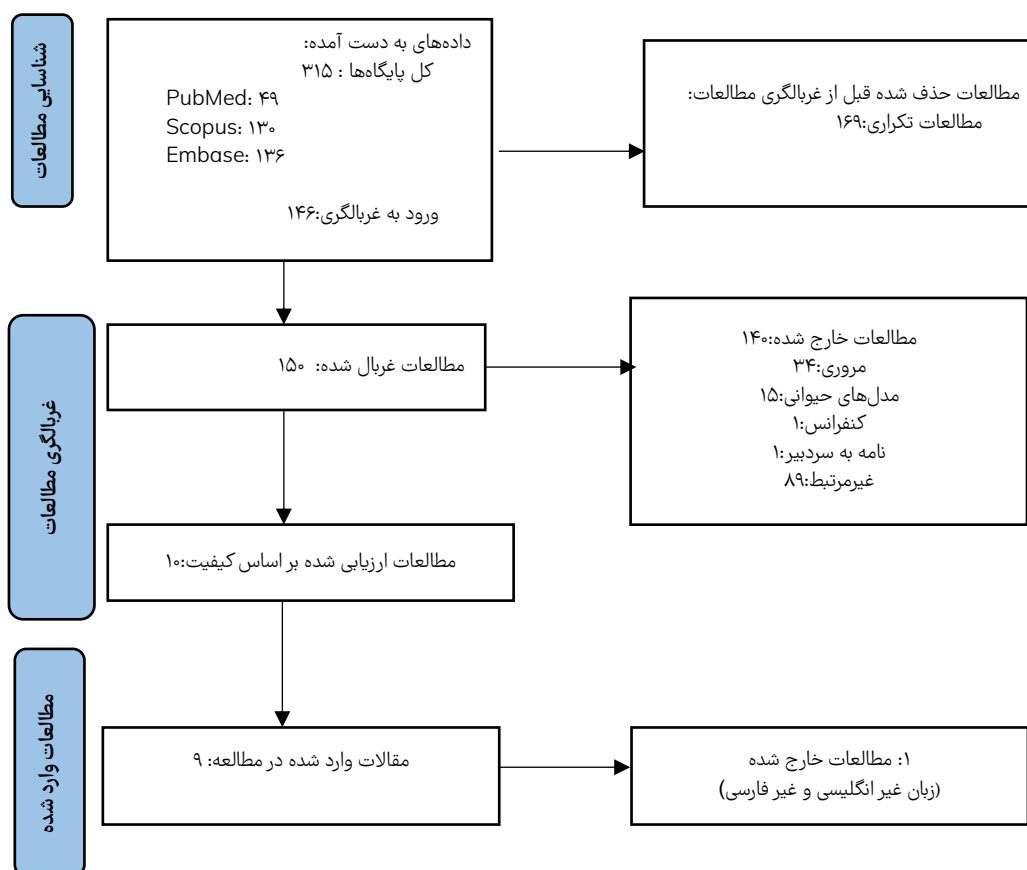
تمام مطالعات انسانی که از داروی دونپیزل جهت اثرگذاری بر علائم اوتیسم در هر طیف سنی استفاده کرده بودند، صرف‌نظر از نوع انجام مداخله (دوسوکور یا تک سوکور یا گذشته‌نگر و...)، تعداد نمونه و مدت پیگیری وارد مطالعه شدند. محدودیت وضعیت انتشار برای مقالات در نظر گرفته نشد. همچنین، مطالعاتی که دارای ویژگی‌های زیر بودند را از مطالعه خارج کردیم:

۱. مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده بودند.
۲. مطالعاتی که به زبان انگلیسی یا فارسی نبودند.
۳. مطالعاتی که نمونه‌های مورد بررسی آنها اختلالات تکاملی دیگری غیر از طیف اوتیسم داشتند.

یافته‌ها

در نتیجه جستجوی نظام‌مند اولیه در پایگاه‌های اطلاعاتی با استفاده از کلید واژه‌های انتخابی، ۳۱۵ مقاله استخراج شدند. پس از بررسی عنوان و چکیده، ۱۶۹ مطالعه غیرمرتبط حذف شدند. از میان ۱۴۶ (۴ مطالعه به‌صورت دستی به غیر از پایگاه‌های اعلام شده جستجو شده و بدست آمد و در نتیجه ۱۵۰ مطالعه وارد فرایند غربال شده است). مطالعه باقیمانده، ۸۹ مورد غیرمرتبط با موضوع مطالعه بود، ۳۴ مطالعه به شکل مروری و ۱۵ مطالعه با مدل‌های حیوانی انجام شده بودند. همچنین، ۱ مقاله در کنفرانس ارائه شده بود و ۱ مورد دیگر نامه به سردبیر بود. در نهایت، ۱۴۰ مطالعه حذف شدند و ۱۰ مطالعه جهت بررسی متن کامل باقی ماندند. از این ۱۰ مطالعه، ۱ مورد بدلیل اینکه به زبانی غیر از انگلیسی و فارسی نوشته شده بود حذف گردید و در نهایت ۹ مطالعه وارد مرور نهایی شدند. شکل ۴-۱ جزئیات مراحل جستجوی مطالعات و دلایل خروج مطالعات را نشان می‌دهد.

۴. مقالات مروری، کنفرانس‌ها، مرور نظام‌مند، متاآنالیزها، پوسترها و ... از مطالعه حذف شدند.
۵. مقالاتی که کیفیت لازم بر اساس چک‌لیست JBI را نداشتند. در نهایت، بررسی کامل مطالعات استخراج شده نشان داد که در کل ۹ مطالعه با تمام معیارهای ورود مطابقت داشته و صلاحیت ورود به مرور نظام‌مند را دارند.
سه نویسنده (ش.ف.م، ل.م، ش.ا) داده‌های مرتبط با موضوع مطالعه شامل تاریخ استخراج داده‌ها، نام فرد تکمیل‌کننده فرم، مشخصات مطالعه، عنوان، نام نویسندگان، کشور، تاریخ چاپ، جزئیات متدولوژی مطالعه، گروه هدف، مقایسه‌ها، حجم نمونه، نوع مطالعه، پیامدهای مطالعه، تعداد و اطلاعات مربوط به کارآزمایی بالینی مورد بررسی، یافته‌ها، نتیجه اصلی مطالعه و تضاد منافع را از مقالات استخراج کردند. داده‌های استخراج شده در جدول اکسل با یکدیگر مقایسه و پردازش شدند. به دلیل ناهمگونی داده‌ها و هتروژنیسته بالا قابلیت انجام متاآنالیز وجود نداشت و به شکل توصیفی در قسمت‌های مربوطه تحلیل شدند.



شکل ۱. فلوچارت پریزما

نتایج نهایی ارزیابی کیفیت مطالعات حاصل از بررسی کیفی دو ارزیاب و نیز در صورت نیاز ارجاع به فرد سوم در جدول ۲ گزارش شده است. بر اساس نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات، با توجه به

جدول ۲. ارزیابی کیفیت مطالعات بر اساس چکلیست ارزیابی JBI

نویسنده	سؤال ۱	سؤال ۲	سؤال ۳	سؤال ۴	سؤال ۵	سؤال ۶	سؤال ۷	سؤال ۸	سؤال ۹
هاندن و همکاران	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله
بوکلی و همکاران	بله	بله	بله	نخیر	بله	بله	بله	بله	بله
چز و همکاران	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله
گبیس و همکاران	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله
هاردن و همکاران	بله	بله	بله	نخیر	بله	بله	نامعلوم	بله	بله
دویله و همکاران	بله	بله	بله	نخیر	بله	بله	بله	بله	بله
سریواستا و همکاران	بله	بله	بله	نخیر	بله	بله	بله	نامعلوم	نامعلوم
قهرمان و همکاران	بله	بله	بله	نخیر	بله	بله	بله	بله	بله
هاندن و همکاران	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله

۴۳ بیمار با میانگین سنی ۶/۸ سال (بین ۱/۲ تا ۱۰/۳ سال) شرکت کردند. این مطالعه شامل یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده ۶ هفته‌ای بود که پس از آن یک آزمایش باز برچسب ۶ هفته‌ای برای تمامی افراد انجام شد. بیماران به مدت دوازده هفته با دونیزیل هیدروکلراید ۲/۵ میلی‌گرم یا به مدت ۶ هفته با دارونما درمان شدند و سپس به مدت شش هفته با دونیزیل هیدروکلراید درمان را ادامه دادند. بهبود کودکان با استفاده از اسکور CARS و تست‌های واژگان بیانی و ادراکی در زمان پایه، شش و دوازده هفته پس از آغاز درمان ارزیابی شد. مطالعه بهبود معنی‌دار آماری در زبان بیانی و ادراکی و همچنین کاهش شدیدی در شدت ویژگی‌های کلی اوتیسم گزارش داد. بنابراین، دونیزیل ممکن است در بهبود زبان و رفتارهای اوتیسمی کودکان مفید باشد.^{۱۵} مطالعه سوم یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده با دارونما بود که هدف آن بررسی تأثیر دونیزیل به همراه کولین در بهبود زبان و خواب در بیماران مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بود. در این مطالعه، ۶۰ کودک و نوجوان تشخیص داده شده با اختلال طیف اوتیسم (با رده‌ی سنی ۵ تا ۱۶ سال و میانگین سن ۹/۵ سال) در مطالعه شرکت کردند. مدت کل مطالعه ۱۲ ماه بود و شامل ۳ مرحله بود: مرحله ۱ شامل ۳ ماه آزمایش تصادفی کنترل شده، مرحله ۲ شامل ۶ ماه وقفه و مرحله ۳ شامل ۳ ماه آزمایش برچسب باز بود. در مرحله اول، در ۸ هفته اول تنها دونیزیل یا دارونما (دونیزیل ۲/۵ - ۵ میلی‌گرم) مصرف می‌شد، اما در ۴ هفته آخر کولین به رژیم دارویی اضافه شد. مطالعه با ۶ ماه

در این مقاله، تأثیر دونیزیل بر افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع، ۹ مطالعه گزارش کردند که تأثیر دونیزیل بر اوتیسم را بررسی کرده‌اند. از این ۹ مطالعه، چهار مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده دوسوکور، سه مطالعه مداخله‌ای گذشته نگر، یک مطالعه آزمایش باز برچسب باز و یک مطالعه گزارش موردی بودند. چهار مطالعه تصادفی کنترل شده وجود داشتند که اولین مطالعه یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده با دارونما بود که شامل ۳۴ کودک و نوجوان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم با رده‌ی سنی ۸ تا ۱۷ سال بودند. این مطالعه شامل یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده ۱۰ هفته‌ای بود که پس از آن یک مطالعه یک سوکور ۱۰ هفته‌ای برای افرادی که به دارونما جواب ندادند، انجام شد. در آزمایش کنترل شده با دارونما، ۳۴ بیمار (۱۸ نفر از آنها با دونیزیل و ۱۶ نفر با دارونما) به مدت ۱۰ هفته با دونیزیل (۵-۱۰ میلی‌گرم) درمان شدند و سپس ۱۴ بیمار که به دارونما جواب نداده بودند، به یک آزمایش باز انتقال داده شدند. ارزیابی بهبود با استفاده از تست سیستم عملکرد اجرایی دلیس‌کاپلان (D-KEF) انجام شد. مطالعه نتایج آماری معنی‌داری در اندازه‌گیری عملکرد اجرایی بین گروه‌ها گزارش نکرد. این به این معناست که دونیزیل حداقل در درمان کوتاه‌مدت - در بهبود عملکرد اجرایی افراد مبتلا به اختلال اوتیسم مؤثر نیست.^{۱۳} مطالعه دوم یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده با دارونما بود، که برای بررسی تأثیر دونیزیل بر زبان بیانی و ادراکی در اختلال طیف اوتیسم طراحی شده بود. در این مطالعه،

گذشته‌نگر بود که شامل ۸ بیمار (با رده سنی بین ۷ تا ۱۹ سال؛ میانگین سن $11 \pm 4/1$ سال) دارای اوتیسم بودند. ۸ بیمار (۶ نفر مرد و ۲ نفر زن) به صورت باز تحت درمان دونیزیل (میانگین: $9/37 \pm 1/76$ میلی‌گرم) برای ۸ هفته قرار گرفتند. در پایان، ۵۰ درصد از بیماران بهبود معنی‌داری در مقیاس نمای کلی بالینی یا Clinical Global Impression (CGI) و ارزیابی فهرست رفتار غیرمعمول (ABC) نشان دادند. با وجود کاهش در زیرمقیاس‌های بیش‌فعالی و عصبانیت، تغییرات چشم‌گیری در زیرمقیاس‌های خواب آلودگی، تکلم نامناسب و استریوتایپی گزارش نشد. همچنین عوارض جانبی ناشی از داروها نیز گزارش نگردید.^{۱۹} یک مطالعه گذشته‌نگر به‌صورت گزارش موردی بود که شامل ۸ بیمار مرد (با رده سنی بین ۱۰ تا ۱۷ سال) با اختلال گسترده تکاملی (PDD) بود که بر اساس معیارهای DSM-IV تأیید شده بودند. تمامی شرکت‌کنندگان با دونیزیل ($2/5-30$ میلی‌گرم؛ میانگین: 16) به مدت ۳ تا ۳۸ هفته درمان شدند و ارزیابی‌های نهایی آنها نشان داد که در مقیاس شدت کلی ADHD-CGI ($P < 0/001$) و امتیاز کلی ADHD-CGI بهبود ایجاد شد. همچنین، این آزمایش کاهش در علائم اصلی PDD و شدت کلی PDD-CGI ($P < 0/002$) پس از درمان با دونیزیل نشان داد. گزارشی از عوارض جانبی ارائه نشد، اما برخی از عوارض جانبی مانند لرزش، عصبانیت و عدم‌تمرکز در برخی از شرکت‌کنندگان مشاهده گردید.^{۲۰} آخرین مطالعه یک مطالعه موردی بود که یک پسر ۵ سال و ۲ ماهه با تشخیص اوتیسم بر اساس ICD-10 را شناسایی کرد. در ارزیابی اول، امتیاز ۵۰ CARS بود و او دارای رفتارهای عصبی شدیدی مانند عصبانیت، بیش‌فعالی و خودآسیبی بود. او در حالت ابتدایی با ریسپریدون $5/5$ میلی‌گرم و سپس دونیزیل ۵ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته تحت درمان قرار گرفت. در ارزیابی نهایی امتیاز CARS به ۳۸ تغییر یافت و بهبودهای مهمی در علائم مانند ارتباطات، تماس چشمی، پاسخ‌های لمسی-بویایی-چشایی و کاهش بیش‌فعالی به‌دست آمد. هیچگونه عوارض جانبی داروهای درمانی گزارش نشد.^{۲۱} ارزیابی مقیاس CGI در سه مطالعه مداخله‌ای متمایز بررسی شده‌است. یکی از این مطالعات کارآزمایی تصادفی کنترل شده بود که توسط گیبس و همکاران^{۱۶} انجام گرفته بود، در حالی که دو مقاله دیگر مطالعات با برچسب باز انجام شده توسط هاردان و همکاران^{۱۹} و دوبله و همکاران^{۲۰} بودند. در این مطالعات، امتیاز شدت اولیه بر مقیاس CGI در حدود ۴ تا ۵ قرار داشت که به معنای وجود بیماری متوسط تا شدید در بین بیماران مورد بررسی بود. پس از مصرف دونیزیل، کاهش قابل‌توجهی در امتیازهای CGI در هر سه مطالعه مشاهده شد. با این حال، لازم به ذکر است که تنها نتایج دو مطالعه با برچسب باز از لحاظ آماری معنی‌داری بودند ($P < 0/05$).^{۱۹، ۲۰} نتایج آزمایش مداخله کنترل شده تصادفی سازی شده،^{۱۶} با وجود نمایش افت در امتیازهای CGI، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه دونیزیل و دارونما از لحاظ

وقفه ادامه یافت و سپس آزمایش برچسب باز به مدت ۳ ماه انجام شد، که شامل ۴ هفته دونیزیل ($2/5 - 5$ میلی‌گرم) و ۸ هفته دونیزیل به همراه کولین بود. تأثیر درمان با استفاده از امتیاز ADOS، مقیاس CGI، K-BIT-2 برای مهارت‌های ذهنی، PLS-4 و MISC-IV برای مهارت‌های زبانی کلان، VABS-II برای عملکرد تطبیقی، CSHQ برای عادات خواب و ATEC برای علائم اوتیسمی ارزیابی شد. مطالعه گزارش داد که ۶ ماه پس از پایان درمان، بهبود معنی‌داری در مهارت‌های زبانی ادراکی نسبت به دارونما گزارش شد. بهبود در زیر گروه کودکان مشاهده شد، اما زیر گروه نوجوانان از درمان بهره‌مند نشدند. همچنین، عوارض جانبی مانند عصبانیت به میان زیرگروه نوجوانان گزارش شد، اما در بیماران جوان‌تر هیچ عوارض جانبی گزارش نشد. از مطالعه به این نتیجه رسید که درمان با دونیزیل و کولین ممکن است برای بهبود مهارت‌های زبانی ادراکی، به‌ویژه در کودکان جوانتر با سن زیر ۱۰ سال مفید باشد.^{۱۶} مقاله آخر، مربوط به هاندن و همکاران بود که به ارزیابی تحمل، ایمنی و اثربخشی دونیزیل بر عملکرد رفتاری در یک گروه از کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم پرداخته بود. یک گروه شامل ۳۴ کودک و نوجوان (با رده سنی ۸ تا ۱۷ سال و $IQ > 75$) و مبتلا به اختلال طیف اوتیسم به‌صورت داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند. مطالعه شامل یک کارآزمایی دوسوکور به مدت ۱۰ هفته با دوزهای ۵ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم دونیزیل در مقایسه با دارونما بود، که پس از آن دوره برچسب باز با مداخله دارونما برای افرادی که به پلاسبو پاسخ نداده‌اند، انجام شد. این مطالعه، مجموعه‌ای از اندازه‌گیری‌های عملکرد رفتاری را خلاصه کرد. در حالی که بهبود در چندین اندازه‌گیری وابسته به رفتار و ویژگی‌های اصلی اوتیسم مشاهده شد، این بهبود برای هر دو گروه دارونما و داروی فعال نیز مشاهده شد. تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌ها یافت نشد. نتایج تأکید داشتند که نیاز به انجام آزمایشات تأثیر درمانی با گروه کنترل در اختلال طیف اوتیسم وجود دارد.^{۱۷} یک آزمایش با برچسب باز به بررسی تأثیر دونیزیل بر خواب (Rapid Eye Movement (REM در کودکان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم پرداخت. در این مطالعه، پنج کودک (با رده سنی $2/5$ تا $6/9$ سال) با دونیزیل ($1/25$ تا $2/5$ میلی‌گرم) درمان شدند. خواب کودکان با استفاده از پلی‌سومنوگرافی در زمان پایه، در دوره مداخله و در پایان مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. تمامی کودکان در ابتدای مطالعه نقصان در خواب REM داشتند، اما دونیزیل باعث افزایش درصد خواب REM و کاهش تأخیر در REM در تمامی موارد در پایان مطالعه شد. بنابراین، مطابق با یافته‌های این مطالعه، دونیزیل ممکن است خواب REM را در کودکان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بهبود دهد.^{۱۸} سه مطالعه گذشته‌نگر بدون کنترل شناسایی شدند و تمامی آنها از دونیزیل در درمان بیماران مبتلا به اختلال طیف اوتیسم استفاده کردند. یکی از این مطالعات یک مطالعه پایلوت

تغییرات CGI نشان نداد و این نتیجه جای تعجب دارد. دو مطالعه آزمایش تصادفی کنترل شده توسط گبیس و همکاران^{۱۶} و چز و همکاران^{۱۵} تأثیر مصرف دونیزیل بر بهبود زبان ادراکی بیماران با اختلال طیف اوتیسم را مورد بررسی قرار داده‌اند. امتیازات میانگین اولیه به ترتیب ۳۲/۲۶ و ۳۸/۸ و امتیازات میانگین نهایی به ترتیب برابر با ۳۸/۷۹ و ۳۹/۸۳ بودند، که تنها مطالعه گبیس و همکاران^{۱۶} تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد. دو مطالعه مذکور همچنین توسط گبیس و همکاران^{۱۶} و چز و همکاران^{۱۵} تأثیر دونیزیل بر زبان بیانی را نیز بررسی کردند. امتیازات میانگین اولیه به ترتیب برابر با ۳۱/۹ و ۳۱/۷۳ بودند و میانگین نهایی آنها برابر با ۳۳/۸ و ۳۶/۷۳ بدست آمده بود، که تنها مطالعه چز و همکاران^{۱۵} تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد. یک مطالعه پایلوت توسط هاردان و همکاران^{۱۹} و یک آزمایش بالینی

مقطعی توسط قهرمان و همکاران^{۲۲} تغییرات ارزش‌های زیرمقیاس‌های ABC پس از درمان با دونیزیل را در میان بیماران اوتیسم بررسی کرده‌اند. زیرمقیاس‌های ABC شامل: بیش‌فعالی، عصبانیت، رفتار استریوتایپی، خواب‌آلودگی، و تکلم نامناسب می‌شوند. در هر دو مطالعه، بهبود در امتیازها در تمام زیرمقیاس‌های ABC پس از مصرف دونیزیل مشاهده شد. با این حال، در زیرمقیاس‌های بیش‌فعالی، عصبانیت و همچنین خواب‌آلودگی، این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). برعکس، در زیرمقیاس‌های رفتار استریوتایپی و تکلم نامناسب، بهبود آماری معنی‌دار تنها در مطالعه انجام شده توسط قهرمان و همکاران مشاهده شد.^{۲۲}

جدول ۳. خلاصه اطلاعات مطالعات وارد شده

عوارض جانبی	نتایج اصلی	یافته‌ها	نمره‌دهی استفاده شده	روند جمع‌آوری داده‌ها	مدت زمان مداخله	مداخله	معیار تشخیصی	جنسیت جمعیت	سن جمعیت	جامعه آماری	نوع مطالعه	نویسنده و سال چاپ
فاقد عارضه جانبی	عدم تأثیرگذاری بر عملکرد اجرایی	تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد	D-KEF برای عملکرد اجرایی	۱- قبل از شروع ۲- هفته ۵ ۳- هفته ۱۰ (۱۰ میلی‌گرم)	۱۰ هفته کارآزمایی تصادفی کنترل شده و در ادامه ۱۰ هفته مداخله با پرچسب باز برای‌دارونماها	دونیزیل ۵ و ۱۰ میلی‌گرم	ADOS ADI-R	مرد و ۲ زن دارونما: ۱۴	دارونما : ۱۱ سال و ۸ ماه دونیزیل : ۱۱ سال و ۶ ماه	۳۴ نفر برای کارآزمایی تصادفی شده دونیزیل : ۱۸: دارونما : ۱۶ نفر برای مداخله با پرچسب باز	کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با مداخله پرچسب باز	هاندن و همکاران ۲۰۱۱
	عدم تأثیر گذاری بر روی رفتار های عصبانیت ، کلامی ، اضطراب و ...	تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد	WASI ADOS ADI-R DICA-IV CGI	۱- قبل از شروع ۲- هفته ۵ ۳- هفته ۱۰ (۱۰ میلی‌گرم)	۱۰ هفته کارآزمایی تصادفی کنترل شده و در ادامه ۱۰ هفته مداخله با پرچسب باز برای دارونماها	دونیزیل ۵ و ۱۰ میلی‌گرم	ADOS ADI-R	مرد و ۲ زن دارونما: ۱۴	دارونما : ۱۱ سال و ۸ ماه دونیزیل : ۱۱ سال و ۶ ماه	۳۴ نفر برای کارآزمایی تصادفی شده دونیزیل : ۱۸: دارونما : ۱۶ نفر برای مداخله با پرچسب باز	کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با مداخله پرچسب باز	هاندن و همکاران ۲۰۱۰
	تنهاییک فردکه تغییرات رفتاری ناشناخته ای در دوز ۵ میلی گرمی گزارش کرد	خواب افزایش یافت - زمان ورود به REM کاهش یافت	در گروه پنج نفری، درصد زمان خواب REM از ۱۰٪ به ۱۹٪ افزایش تا ورود به خواب REM از میانگین ۹ دقیقه و ۲۳۰ ثانیه به میانگین ۶ دقیقه و ۱۴۲ ثانیه کاهش یافت، که این	کل زمان خواب، مرحله یک، مرحله دو، SWS، REM، WASO	پلی سومنوگرافی قبل از مداخله، و مداخله حین مداخله پایان‌در	۱۲ هفته دوز شروع دونیزیل : ۵/۱۲ میلی‌گرم در صورت عدم پاسخ دهی ، ۵/۲ میلی گرم پس از ۴ هفته	ADOS ADI-R	مرد	۵/۲ تا ۹/۶ ساله	۵ نفر	با پرچسب باز	بوکلت و همکاران ۲۰۱۱

در ۲ بیمار اسهال یا درد شکم رخ داد، و چهار نفر دیگر نشانه‌های عصبانیت، افزایش فریاد زدن و بلند کردن صدا را تجربه کردند.	هیدروکلراید دونیزیل پنهودی در بیان ژنی و درکی و ویژگی‌های کلی اوتیسمی	بعد از ۶ هفته بهبود در صحبت و درک زبان و کاهش علائم اوتیسمی	CARS (ROWPVT) EOW-PVT R	شروع مطالعه هفته ۶ هفته ۱۲	۶ هفته RCT و ۶ هفته پرجسب باز	دونیزیل ۵/۲ میلی گرم	تشخیص بالینی ASD	۳۵ مرد ۸ زن	میانگین سن ۸/۶ در بازه ۱/۲ تا ۳/۱۰	۴۳ نفر RCT دونیزیل : ۲۳ دارونما : ۳۴ نفر برای پرجسب باز	برای مداخله دوسوکورو پرجسب باز	جز و همکاران ۲۰۰۳
فاقد عارضه مهم جانی	ترکیب مصرفی دونیزیل هیدروکلراید با مکمل کولین	در ارزیابی اول و دوم بهبود در زبان ادراکی مشاهده میشود ولی در رفتارهای سلامتی / فیزیکی رفتارهای منفی نسبت به دارونما ها مشاهده میشود . در ارزیابی اول و سوم بهبود زبان ادراکی مشاهده میشود	(ADOS) (CGI scale) (K-BIT-2) (PLS-4) (WISC-IV) (VABS-II) (CSHQ) (ATEC)	ارزیابی اول : اندازه گیری های ابتدایی دوم :یابان RCT سوم : یابان اندازه گیری های شستشو	۱۲ ماه: مرحله ۱ به مدت ۳ ماه با طراحی تصادفی کنترل شده. مرحله ۲ به مدت ۶ ماه با شستشو (وقفه در مصرف داروها)، و مرحله ۳ به مدت ۳ ماه با پرجسب باز	مرحله ۱: درمان با دونیزیل و دارونما مرحله ۲: دوره شستشو مرحله ۳: آزمایش باز با دونیزیل و کولین	DSM-IV ADOS	اشاره نشده	میانگین سنی ۵/۹ در بازه ۵ تا ۱۶	۶۰ نفر RCT دونیزیل : ۳۱ دارونما: ۲۹ پرجسب باز: ۲۱	برای مداخله دوسوکورو پرجسب باز	گبیس و همکاران ۲۰۱۹
فاقد عارضه مهم جانی	تأثیر دونیزیل به بهبود بیش فعالی و تحریک پذیری افراد اوتیسمی	بهبود در تمام زیرمقیاس‌های ABC پس از کاهش معنی‌دار در بیش‌فعالی، عصبانیت و خواب‌آلودگی.	CGI زیرمقیاس‌های ABC شامل تحریک‌پذیری، بیش‌فعالی، رفتار کلیشه‌ای، تکامل نامناسب	ابتدای مطالعه و پایان هفته چهارم	به مدت چهار هفته که هر هفته ۵/۲ میلی گرم به دوز قبلی افزوده میشد	شروع با ۵/۲ میلی گرم افزایش تدریجی تا ۱۰ میلی گرم	DSM-IV	۶ مرد ۲ زن	میانگین سنی ۴/۱۱	۸ نفر دونیزیل	مداخله با پرجسب باز به شکل گذشتنگر	هاردان و همکاران ۲۰۰۲
یک شرکت کننده عوارض جانی از جمله لرزش دست و تحریک پذیری را تجربه کرده بود	دونیزیل ممکن است در درمان علائم ADHD در کودکان با اختلال توجه توسعه اجتماعی مؤثر باشد.	کاهش قابل توجه در امتیاز شدت CGI. همچنین کاهش میزان بیش‌فعالی در ۷ نفر از شرکت‌کنندگان	شدت CGI، بیش‌فعالی و بهبود CGI	ابتدای مداخله و پایان مداخله	۱۸ هفته با انحراف معیار ۹ هفته	شروع با ۵/۲ میلی گرم و تیتراسیون تا حداکثر ۳۰ میلی گرم	DSM-IV	۸ مرد	میانگین سنی ۶/۱۳ در بازه ۱۰ تا ۱۷	۸ نفر دونیزیل	مداخله ای با پرجسب باز و گزارش موردی	دوبله و همکاران ۲۰۰۶
فاقد عارضه مهم جانی	نقش دونیزیل به عنوان یک احتمالاً مفید درمان علائم و شناختی رفتاری مشاهده شده در اختلالات طیف اوتیسم	از CARS: ۵۰ به ۳۸، کاهش یافت، با بهبودهای ملموس در ارتباطات و واکنش‌های حساس، شفاهی، و عاطفی	CARS	ابتدای مداخله و پایان هفته ۶	به مدت ۶ هفته	دونیزیل به مدت ۵ میلی گرم	ICD-10	۱ مرد	۵ سال و دوماه	۱ نفر دونیزیل	مداخله ای و گزارش موردی	سریواستاو و همکاران ۲۰۱۱
فاقد عارضه مهم جانی	دونیزیل ممکن است در کاهش علائم و شناختی رفتاری	کاهش در زیرمقیاس‌های ABC، اما در خواب و رفتارهای آلودگی و	زیرمقیاس‌های ABC شامل تحریک‌پذیری، بیش‌فعالی، رفتار کلیشه‌ای، ای، و تکامل	ابتدای مداخله و پایان هفته ۱۲	به مدت ۱۲ هفته	دونیزیل به مدت ۱۰ میلی گرم روزانه	DSM-IV	۱۲ مرد ۸ زن	میانگین سنی ۷/۶	۲۰ نفر دونیزیل	مداخله ای مقطعی	قهرمان و همکاران ۲۰۲۳

بحث

شیوع نسبتاً بالای اختلال طیف اوتیسم که همراه با اختلالات رفتاری و اجتماعی بوده و عوارض جانبی آن تا بزرگسالی دامنگیر مبتلایان است و همچنین، نبود درمان‌های قطعی و از بین برنده علایم بیماری، این اختلال را تبدیل به یک معضل اجتماعی کرده است. بار اقتصادی که این اختلال به خانواده، جامعه و مراقبان بهداشت و سلامت نیز تحمیل می‌کند مقدار قابل توجهی است و هزینه‌های درمان و نگهداری این افراد بالا می‌باشد. از طرفی، اکثر افراد مبتلا به طیف اوتیسم در بزرگسالی برای فعالیت‌های شغلی و اجتماعی خود به کمک دیگران و سازمان‌های مربوط وابسته می‌شوند و عملکرد نرمالی ندارند. تا به حال داروهای فراوانی در حیطه اختلال طیف اوتیسم به کار رفته‌اند و میزان اثربخشی آنها قابل بحث است و از میان آنها تنها ریسپریدون و آریپیپرازول در کل دنیا و هالوپریدول در اروپا توسط FDA برای درمان اوتیسم تأیید شده‌اند. نورون‌های آوران کولینرژیک قشر مغز را در طول مراحل دینامیکی تشکیل سیناپس و تمایز عصبی عصب‌دهی می‌کنند و ممکن است نقش تنظیمی در این اعمال داشته باشند. در برخی از مطالعات، اندازه‌گیری فعالیت کولینرژیک در قشر مغز و هیپوکامپ انسان، تغییرات قابل توجهی پس از تولد و در اوایل دوره پس از زایمان، زمانی که اولین علائم اوتیسم ظاهر می‌شود، نشان می‌دهد.^{۱۱} از سوی دیگر، ناهنجاری‌های عصبی شیمیایی در سیستم کولینرژیک در افراد اوتیستیک ثبت شده است. بنابراین علاقه فزاینده‌ای به استفاده از داروهای تقویت کننده شناختی مانند مهارکننده‌های کولین استراز، به عنوان یک درمان احتمالی اوتیسم وجود دارد. چندین مطالعه اخیر نشان داده‌اند که مهارکننده‌های کولین استراز ممکن است عملکرد رفتاری، رفتاری اجتماعی، زبان و ویژگی‌های اصلی ASD را بهبود بخشند. برخی مطالعات حاکی از بهبود اختلال عملکرد حافظه در بیماران مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک با مصرف دونپزیل است. همچنین نشان داده شده است که دونپزیل در زوال عقل عروقی، بیماری جسم لووی، بیماری پارکینسون و شناختی مرتبط با مولتیپل اسکلروزیس مفید است.^{۱۲} فرض بر این است که مکانیسم اصلی عمل که از طریق آن بر شناخت و عملکرد تأثیر می‌گذارد، مهار آنزیم استیل کولین استراز در مغز است. در چند مطالعه اخیر دونپزیل توانسته تأثیرات قابل قبولی در حیطه زبانی (Receptive , Expressive) و مهارت‌های اجتماعی و Executive Functioning

(عملکرد اجرایی) داشته باشد. یکی از اهداف این پژوهش، بررسی اثرات درمانی داروی دونپزیل بر روی مهارت‌های زبانی افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بود که در دو نوع زبان بیانی و زبان ادراکی بررسی شد. مطالعات متعددی در زمینه بهبود مهارت‌های زبانی متعاقب مصرف دونپزیل در اختلالات مختلف از جمله سندرم داون، آلزایمر و سایر بیماری‌های شناختی مارا به این مسیر هدایت کرد که تأثیرات دونپزیل را بر مهارت‌های زبانی در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم نیز بررسی کنیم. برای مثال در مطالعه هلر و همکاران، یک آزمایش بالینی برچسب باز به مدت ۲۴ هفته برای درمان نقص‌های زبانی در افراد مبتلا به سندرم داون انجام شده است. این اولین مطالعه پیش‌بینی شده است که به طور نظام‌مند اثرات دونپزیل، یک مهارکننده کولین استراز را بر دامنه‌های خاص زبان در سندرم داون ارزیابی کرده است. یافته اصلی مطالعه نشان داد که با درمان دونپزیل، عملکرد زبان بیانی بهبود یافت. با وجود محدودیت‌های موجود در روش‌شناسی مطالعه، نتایج سؤالات مهمی را در مورد نقش سیستم کولینرژیک در عملکرد زبان و تأثیر خاص درمان کولینرژیک در درمان نقص زبان در سندرم داون به وجود آورده است.^{۱۳} در مداخله بالینی تصادفی و دوسوکوری که توسط فریس و همکاران انجام شده بود، ۱,۴۶۷ بیمار مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید (با امتیاز اولیه آزمون وضعیت ذهنی مینی-منتال اسکیل (MMSE) در بازه ۰ تا ۲۰) به صورت نسبت ۲ به ۱، دونپزیل ۲۳ میلی‌گرم در روز یا ادامه مصرف دونپزیل ۱۰ میلی‌گرم در روز برای ۲۴ هفته دریافت کردند. در پایان مطالعه، از مقیاس زبان Severe Impairment Battery-Language (SIB-L) و یک مقیاس زبان جدید با ۲۱ مورد تأثیر SIB به نام SIB[lang] برای بررسی تفاوت‌های عملکرد زبانی بین گروه‌های درمانی استفاده شد. همچنین همبستگی بین امتیازات SIB-L و SIB[lang] و امتیازات نسخه شدید از اندازه‌گیری فعالیت‌های روزانه تعاونی بیماری آلزایمر (ADCS-ADL-sev)، نظر کلینیسی مبتنی بر مصاحبه با ورودی مراقب/CIBIC-plus/CIBIC-plus و MMSE نیز مورد بررسی قرار گرفت. در هفته ۲۴، درمان با دونپزیل ۲۳ میلی‌گرم در روز با بهبود در عملکرد زبان در جمعیت کاملی که قصد درمان داشتند، مرتبط بود؛ در حالی که عملکرد زبان در گروهی که با دونپزیل ۱۰ میلی‌گرم در روز درمان شدند، کاهش یافت. نتایج مشابهی در یک گروه از بیماران با بیشترین شدت

بیماری اولیه (امتیاز MMSE ۰ تا ۱۶) مشاهده شد. در ابتدا و هفته ۲۴، همبستگی‌های متوسطی بین مقیاس‌های زبان مشتق شده از SIB و ADCS-ADL-sev و CIBIC-plus وجود داشت، اما همبستگی‌ها بین مقیاس‌های زبان و امتیازات MMSE قوی‌تر بودند. بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید که دونپزیل ۲۳ میلی‌گرم در روز دریافت می‌کردند، به نفع‌های بیشتری در عملکرد زبانی دست یافتند نسبت به کسانی که دونپزیل ۱۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌کردند، که به وسیله ارزیابی‌های زبانی مشتق شده از SIB اندازه‌گیری شدند. افزایش دوز دونپزیل به ۲۳ میلی‌گرم در روز ممکن است در بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید، که حفظ توانایی‌های زبانی آن‌ها بسیار حیاتی است، مزایای زبانی فراوانی فراهم کند. این مزایا شامل بهبود توانایی در درک و تولید زبان، افزایش قابلیت برقراری ارتباط مؤثر، و کاهش مشکلات مربوط به زبان و گفتار می‌شود.^{۲۴} همچنین برتر و همکاران، مطالعه‌ای طراحی کردند که به بررسی امکان‌پذیری و اثربخشی یک مداخله کوتاه مدت (۱۰ هفته) با استفاده از دونپزیل به تنهایی و ترکیب شده با درمان فشرده عملی زبان (ILAT: Intensive Language Action Therapy) برای درمان بی‌رغبتی و افسردگی در ده نفر از افراد مبتلا به آفازی مزمن به دنبال سکته مغزی می‌پردازد. اندازه‌گیری‌های نتیجه شامل Western Aphasia Battery و Depression Questionnaire-21 Stroke Aphasia بودند. تصویربرداری مغناطیسی هسته‌ای ساختاری و پوزیترون ایمیشن توموگرافی با ۱۸ فلورودئوکسی گلوکز در ابتدا و بعد از دو زمان پایانی (دونپزیل به تنهایی و دونپزیل-ILAT) انجام شد. مشخص شد که مداخله امکان‌پذیری لازم را برای اجرا دارد. این مطالعه تأثیرات درمانی مهمی را گزارش نمود. دونپزیل به تنهایی و در ترکیب با ILAT شدت آفازی را کاهش دادند، در حالی که بی‌رغبتی و افسردگی تنها با دونپزیل-ILAT بهبود یافت. داده‌های تصویربرداری ساختاری و عملکردی مغز نتایج قطعی نداشتند اما اشاره‌هایی برای تحقیقات آتی ارائه دادند. با توجه به یافته‌های کلی مثبت در مورد امکان‌پذیری، مزایای زبانی و رفتاری، تحقیقات بیشتر با اندازه‌گیری‌های نمونه‌گیری بزرگتر و شامل گروه کنترل مشخص برای آینده توصیه می‌شود.^{۲۵} همانطور که اشاره شد، گیبس و همکاران به انجام مطالعه ایمنی و اثربخشی در ۶۰ کودک و نوجوان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم در طول یک آزمایش تصادفی و دوسوکور به مدت ۹ ماه پرداختند، که شامل ۱۲ هفته درمان پس از ارزیابی اولیه و ۶ ماه شستشو پس از آن بود. اندازه‌گیری اصلی کاوشی زبان بود و اندازه‌گیری‌های ثانویه شامل علائم هسته‌ای اوتیسم، خواب و رفتار بود. بهبود قابل توجهی در

مهارت‌های زبانی ادراکی ۶ ماه پس از پایان درمان نسبت به گروه دارونما مشاهده شد. در دوران درمان، درصد اختلالات گوارشی به عنوان یک عارضه جانبی در گروه درمانی نسبت به گروه دارونما بالاتر بود. تأثیر درمان در زیرگروه کودکان جوان‌تر (زیر ۱۰ سال) بیشتر گزارش شد و این تأثیر به سرعت در پایان مرحله درمانی رخ داد و در ۶ ماه پس از پایان درمان حفظ شد. در زیرگروه نوجوانان، بهبود قابل توجهی مشاهده نشد و عصبانیت در این زیرگروه نسبت به گروه دارونما به‌طور آماری بیشتر گزارش شد. ترکیب درمان با دونپزیل هیدروکلراید و مکمل کولین نشان داد که تأثیر مستدامی در مهارت‌های زبانی ادراکی کودکان با اختلال ویژگی‌های اوتیسمی به مدت ۶ ماه پس از درمان دارد، و این تأثیر در کودکان زیر ۱۰ سال بیشتر مشاهده می‌شود.^{۲۶} همانطور که در نتایج بررسی‌های این مطالعه نیز نشان داده شد و نتایج آن همسو با نتایج مطالعات دیگر در این زمینه است، دونپزیل می‌تواند اثرات بهبود زبان ادراکی و بیانی خوبی از خود در درمان اختلالات شناختی و رفتاری که همراه با اختلال در مهارت‌های زبانی هستند از جمله اختلال طیف اوتیسم از خود نشان بدهد. هدف دیگر این مطالعه بررسی اثرات مهم دونپزیل بر روی نمای کلی بالینی یا Clinical Global Impression (CGI) در اختلال طیف اوتیسم بوده است. همانطور که مقالات بررسی شده در این مطالعه نیز نشان دادند، دونپزیل در تمام مصرف‌کنندگان اثرات بهبودی روی CGI داشته ولی تنها دو مطالعه وارد شده در این مرور نظام‌مند به‌طورمعنادار از نظر آماری این بهبودی را توانستند نشان دهند.^{۲۰،۲۴} با این حال، هیچ‌یک از این مطالعات کنترل شده تصادفی دوسوکور نبودند و بنابراین لازم است مطالعات بیشتری به شکل کنترل شده با دارونما و تصادفی‌سازی شده انجام و نتایج آنها گزارش شود. ویلنز و همکاران در یک آزمایش باز به مدت ۱۲ هفته، ۷ کودک و ۶ نفر بزرگتر که دچار اختلال کمبود توجه و بیش‌فعالی بودند و دلایل معتبری از کمبود توانایی‌های عملکرد اجرایی داشتند، با دونپزیل به‌عنوان داروی ترکیبی با درمان‌های اصلی (محرک‌ها یا استیمولانت‌ها) درمان شدند. تمام موارد بر روی استیمولانت‌ها تثبیت شدند و در آن زمان دونپزیل با دوز ۲/۵ میلی‌گرم در روز شروع و در طی دوره ۱۲ هفته به حداکثر ۱۰ میلی‌گرم افزایش یافت. از میان ۱۳ موردی که دارو مصرف می‌کردند، ۷ نفر دوره آزمایش را تکمیل کردند. تغییرات بالینی یا آماری قابل توجه در امتیاز مقیاس اختلال کمبود توجه و بیش‌فعالی و چک‌لیست توانایی‌های عملکرد اجرایی که به عنوان اندازه‌گیری‌های اصلی مورد استفاده قرار گرفته بود، مشاهده نشد. بیشتر افراد تجربه رویدادهای غیرجدی جانبی داشتند.^{۲۶} نتایج این مطالعه کوچک و

داوطلبانه تحت درمان قرار گرفتند. پس از آن دوره برجسب باز با مداخله دارونما برای افرادی که به پلاسبو پاسخ ندادند، انجام شد. تأثیر درمان با دونیزیل بر توانایی‌های عملکرد اجرایی مورد بررسی قرار گرفت. با وجود بهبود در چندین اندازه‌گیری عملکرد اجرایی، هیچ تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌ها مشاهده نشد (با بهره‌گیری از بهبودها برای هر دو گروه دارونما و دونیزیل). نتایج این مطالعه نشان داد که درمان کوتاه‌مدت با دونیزیل ممکن است تأثیر محدودی بر عملکرد شناختی در ASD داشته باشد. مطالعات آینده نیاز دارند که در آزمایش‌های کنترل شده از دوره درمان بلندتری برای تشخیص بهبودهای معنی‌دار در اندازه‌گیری‌های عملکرد اجرایی در نظر گرفته شوند. با در نظر گرفتن تمام این موارد که نشان‌دهنده تأثیر کم یا عدم تأثیر دونیزیل بر روی بهبود عملکرد اجرایی در اختلال اوتیسم است، بهتر است مطالعاتی با جامعه آماری بالا و کنترل شده با دارونما به مدت طولانی‌تر بدین منظور انجام شود و سپس متاآنالیز مطالعات به‌صورت قطعی تأثیر آن را در عملکرد اجرایی روشن سازد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر که با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و با استفاده از کلیدواژه‌های تعیین شده صورت گرفت نشان داد که از مجموع ۹ مطالعه وارد شده جهت انجام مرور نظام‌مند، تعداد ۴ مطالعه به طور مستقیم به بررسی از نظر نمای کلی بالینی، ۳ مطالعه به بررسی از نظر مهارت‌های زبانی (بیانی و ادراکی) و ۲ مقاله به بررسی عملکرد اجرایی، بیش فعالی، مقیاس‌های ABC، میزان خواب و غیره پرداخته بودند. نتایج اکثر مقالات بهبود در مهارت‌های زبانی، خواب، بیش‌فعالی، عملکرد اجرایی و نمای کلی بالینی را نشان داده بود. متأسفانه از این تعداد مقالات هیچکدام معیارهای لازم جهت انجام متاآنالیز را نداشتند و قابل انجام نبود.

قدردانی

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز نهایت تشکر و قدردانی را دارند.

مشارکت پدیدآوران

شاهرخ امیری: ایده‌پردازی، طراحی اثر، نقد و بررسی محتوا؛ شادی فارابی ملکی: جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها، تهیه پیش‌نویس؛ مرتضی قوجازاده: تحلیل داده‌ها و آنالیزهای آماری

باز نشان می‌دهد که ترکیب دونیزیل با استیمولانت‌ها به خوبی تحمل نمی‌شود و برای درمان عوارض باقی‌مانده اختلال توجه و یا نقص در عملکرد اجرایی به نظر نمی‌آید مفید باشد. در مطالعه دیگری که توسط برونو و همکاران به اجرا درآمد، اثرات دونیزیل هیدروکلراید، یک مهارکننده کولین‌استراز با پتانسیل برای اصلاح سیگنال‌دهی غیرطبیعی کولینرژیک بررسی شد. چهل و دو نفر با سندرم ایکس شکننده (میانگین سن = ۱۹/۶۱ سال) به‌صورت تصادفی به مصرف ۰-۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم دونیزیل (۲۰، هفت نفر زن) یا دارونما (۲۲، هشت نفر زن) در روز مشخص شدند. یک نفر در گروه فعال در هفته هفتم از مطالعه انصراف داد. نتایج شامل آزمون نام‌گذاری شرطی، فهرست رفتار غیرعادی و الگوهای رفتاری و فعالیت مغزی در طول یک تصویربرداری مغناطیسی عملکردی کمپاب برای تمایز نگاه بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دونیزیل و دارو در نتایج شناختی (آزمون نامگذاری شرطی) یا رفتاری (امتیاز کل یا زیرمقیاس‌های فهرست رفتار غیرعادی) مشاهده نشد. در مقایسه با گروه دارونما، در نمونه پایه، الگوهای فعالیت مغزی گروه دونیزیل در طول تصویربرداری مغناطیسی نگاه کردن به سمت دور نسبت به نگاه مستقیم تغییری نداشتند. پس از ۱۲ هفته درمان، گروه دونیزیل نسبت به گروه دارونما فعال‌سازی کمتری در پاسخ به تفاوت نگاه به سمت دور نسبت به نگاه مستقیم در گیره یا قسمت بالایی ژيروس فرونتال چپ نشان داد. کاهش فعالیت مغزی عملی گروه دونیزیل ممکن است نمایانگر کمتر بودن برانگیختگی در پاسخ به نگاه مستقیم به چشم نسبت به گروه دارونما باشد. تغییر در الگوهای فعالیت تصویربرداری مغزی ممکن است به‌عنوان یک معیار حساس‌تر و پیش‌بینی‌کننده برای پاسخ به درمان مقایسه با ارزیابی‌های شناختی و رفتاری مورد استفاده قرار گیرد. نتایج ما نشان می‌دهد که دونیزیل ممکن است تأثیری بر عملکرد مغزی داشته باشد، اما نیاز به پیگیری درازمدت و مداخله‌های رفتاری همزمان ممکن است برای نشان دادن بهبود در شناخت و رفتار وجود داشته باشد.^{۲۷} اما همانطور که در بالا نیز اشاره شد، هاندن و همکاران طی یک مطالعه مداخله‌ای تصادفی کنترل شده با دارونما و دوسوکور اثر دونیزیل بر روی نقص عملکرد اجرایی در اختلال طیف اوتیسم را مورد بررسی قرار دادند. هدف از این مطالعه ارزیابی تحمل، ایمنی و اثربخشی دونیزیل در توانایی‌های عملکرد اجرایی در یک نمونه از کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال ویژگی‌های اوتیسمی بود. در این مطالعه سی و چهار کودک و نوجوان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم با رده سنی ۸ تا ۱۷ سال و IQ > ۷۵ در یک آزمایش دوسوکور به مدت ۱۰ هفته با دونیزیل (در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم) یا دارونما به صورت

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد IR.TBZMED.REC.1402.324 تصویب شده است.

تعارض منافع

این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچکدام از پژوهشگران این مطالعه، وابستگی با موسسات خارج دانشگاهی و یا شرکت‌های دارویی نداشته‌اند، فلذا تعارضی در منافع ندارند.

لازم؛ لیلا مندالو: بررسی کیفیت مقالات، جمع‌آوری داده و نگارش؛ منوچهر سیدی وفائی: ایده‌پردازی، نقد و بررسی محتوا را بر عهده داشتند. تمامی پدیدآوران نسخه پایانی اثر را مطالعه و ویرایش کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین شده‌است.

دسترسی‌پذیری داده‌ها

تمامی داده‌ها در این مطالعه و در جداول تکمیلی گنجانده شده‌است.

References

- Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry*. 2007;12(1):2-22. doi: 10.1038/sj.mp.4001896
- Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33:365-82. doi: 10.1017/cbo9780511544446.003
- Mahmoodi S, Mohammadpanah A, Chobforoshzadeh A, Faroughi P. The effectiveness of family-centered play therapy on reducing children's behavioral problems. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2022;44(2):152-9. doi: 10.34172/mj.2022.039
- Lainhart JE, Piven J. Diagnosis, treatment, and neurobiology of autism in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 1995;7(4):392-400. doi: 10.1097/00008480-199508000-00009
- Zamani P, Khoramshahi H, Khosravi N, Hesam S. Comparison of quality of life, anxiety, and satisfaction with rehabilitation services among mothers of children with autism spectrum disorders and those without autistic children in Ahvaz-Iran. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2022;44(5):438-48. doi: 10.34172/mj.2022.047
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The lancet*. 2018;392(10146):508-20. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31129-2
- Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;133(3):e520-9. doi: 10.1542/peds.2013-0763
- Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International journal of developmental neuroscience*. 2005;23(2-3):183-7. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.09.006
- Chez MG. Response to "Treating Autism Pharmacologically". *Journal of Child Neurology*. 2007;22(8):1054-5. doi: 10.1177/0883073807305858
- Hohmann CF, Berger-Sweeney J. Cholinergic regulation of cortical development and plasticity. New twists to an old story. *Perspectives on developmental neurobiology*. 1998;5(4):401-25.
- Court JA, Perry EK, Johnson M, Piggott MA, Kerwin JA, Perry RH, et al. Regional patterns of cholinergic and glutamate activity in the developing and aging human brain. *Developmental brain research*. 1993;74(1):73-82. doi: 10.1016/0165-3806(93)90085-o
- Handen BL, Taylor J, Tumuluru R. Psychopharmacological treatment of ADHD symptoms in children with autism spectrum disorder. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(3):167-73. doi: 10.1515/ijamh.2011.039
- Handen BL, Johnson CR, McAuliffe-Bellin S, Murray PJ, Hardan AY. Safety and efficacy of donepezil in children and adolescents with autism: neuropsychological measures. *Journal of child and*

- adolescent psychopharmacology. 2011;21(1):43-50. doi: 10.1089/cap.2010.0024
15. Chez MG, Buchanan TM, Becker M, Kessler J, Aimonovitch MC, Mrazek SR. Donepezil hydrochloride: A double-blind study in autistic children. *Journal of Pediatric Neurology*. 2003;1(2):83-8. doi: 10.1055/s-0035-1557175
 16. Gabis LV, Ben-Hur R, Shefer S, Jokel A, Shalom DB. Improvement of Language in Children with Autism with Combined Donepezil and Choline Treatment. *J Mol Neurosci*. 2019;69(2):224-34. doi: 10.1007/s12031-019-01351-7
 17. Handen BL, Johnson CR, McAuliffe-Bellin SJ, Hardan A. Safety and efficacy of Donepezil in children and adolescents with autism: Behavioral measures. *International Public Health Journal*. 2010;2:125-34. doi: 10.1089/cap.2010.0024
 18. Buckley AW, Sassower K, Rodriguez AJ, Jennison K, Wingert K, Buckley J, et al. An open label trial of donepezil for enhancement of rapid eye movement sleep in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011;21(4):353-7. doi: 10.1089/cap.2010.0121
 19. Hardan AY, Handen BL. A retrospective open trial of adjunctive donepezil in children and adolescents with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2002;12(3):237-41. doi: 10.1089/104454602760386923
 20. Doyle RL, Frazier J, Spencer TJ, Geller D, Biederman J, Wilens T. Donepezil in the treatment of ADHD-like symptoms in youths with pervasive developmental disorder: A case series. *J Atten Disord*. 2006;9(3):543-9. doi: 10.1177/1087054705284091
 21. Srivastava RK, Agarwal M, Pundhir A. Role of donepezil in autism: its conduciveness in psychopharmacotherapy. *Case reports in psychiatry*. 2011;2011:563204. doi: 10.1155/2011/563204
 22. Ghahreman Y, Hosseini SA, Hassani S, Derakhshanpour F, Hassani MJ, Hosseini P. An Investigation on Cognitive and Behavioral Effects of Donepezil on Autistic Children in Winter 2020 in Gorgan's Taleghani Pediatric Hospital. *Iran J Child Neurol*. 2023;17(3):55-67. doi: 10.22037/ijcn.v17i2.37324
 23. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan RR, Kishnani PS. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: A preliminary 24-week open trial. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2003;116A(2):111-6. doi: 10.1002/ajmg.a.10074
 24. Ferris SH, Schmitt FA, Saxton J, Richardson S, Mackell J, Sun Y, et al. Analyzing the impact of 23 mg/day donepezil on language dysfunction in moderate to severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2011;3(3):22. doi: 10.1186/alzrt84
 25. Berthier ML, Edelkraut L, López-González FJ, López-Barroso D, Mohr B, Pulvermüller F, et al. Donepezil alone and combined with intensive language-action therapy on depression and apathy in chronic post-stroke aphasia: A feasibility study. *Brain and Language*. 2023;236:105205. doi: 10.1016/j.bandl.2022.105205
 26. Wilens TE, Waxmonsky J, Scott M, Swezey A, Kwon A, Spencer TJ, et al. An open trial of adjunctive donepezil in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(6):947-55. doi: 10.1089/cap.2005.15.947
 27. Bruno JL, Hosseini SH, Lightbody AA, Manchanda MK, Reiss AL. Brain circuitry, behavior, and cognition: a randomized placebo-controlled trial of donepezil in fragile X syndrome. *J Psychopharmacol*. 2019;33(8):975-85. doi: 10.1177/0269881119858304