

## วอติออกซีทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ

## Vortioxetine: A New Multimodal Antidepressant

ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),  
อ.ภ. (เภสัชบำบัด), BCPP, BCGP  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

Thanarat Suansanae, B.S. (Pharm),  
M.Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy), BCP., BCPP, BCGP  
Faculty of Pharmacy, Mahidol University.  
email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

ทวนธน บุญลือ, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ผู้อำนวยการ email: Tuanthon.b@ubu.ac.th

Tuanthon Boonlue, B.Pharm, BCP.  
Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Ubon Ratchathani University  
Corresponding author email: Tuanthon.b@ubu.ac.th

## บทคัดย่อ

ปัจจุบันมียาต้านเศร้าหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า แต่ยังคงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่หายขาดและมีอาการหลงเหลือ นอกจากการรักษาอาการด้านอารมณ์แล้วอาการด้านการรู้คิดมีความสำคัญซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการกำเริบของโรคได้ วอติออกซีทีน เป็นยาต้านเศร้าที่ออกฤทธิ์หลายรูปแบบ สามารถยับยั้งตัวขนส่งของ serotonin และตัวรับของ serotonin จึงมีผลในการรักษาโรคซึมเศร้าและลดอาการด้านการรู้คิดได้ ยามีการดูดซึมได้ดีและมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 66 ชั่วโมงและมีเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 เป็นหลัก การศึกษาด้านประสิทธิภาพ ทั้งในระยะเฉียบพลัน (6-12 สัปดาห์) และระยะยาว (52 สัปดาห์) พบว่า วอติออกซีทีน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก แต่การศึกษาประสิทธิภาพของวอติออกซีทีนเปรียบเทียบกับยาต้านเศร้าอื่นไม่พบว่าวอติออกซีทีนเหนือกว่ายาต้านเศร้าอื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ยาขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวันได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ บทบาทของวอติออกซีทีนอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการรู้คิดบกพร่องหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศจากยาต้านเศร้าอื่น

## Abstract

Currently, there are several effective antidepressant medications available for treating depression. However, some patients still do not fully recover and may experience residual symptoms. In addition to manage mood aspect, the management of cognitive function in depressive patient is important otherwise symptom will exacerbate. Vortioxetine is a multimodal antidepressant that blocks the serotonin reuptake transporter and several serotonin receptors. As a consequence, it can manage depression and reduce symptom of cognitive function. The drug is well absorbed with an average half-life of 66 hours and undergoes metabolism primarily via the CYP2D6 enzyme. Clinical efficacy of vortioxetine has been demonstrated in many studies both short term (6-12 weeks) and long term (52 weeks) studies. But the study that compared to other antidepressants shows no evidence for vortioxetine superiority in depression treatments. The most reported adverse effect

รับบทความ: 13 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 6 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 19 มีนาคม 2567

is nausea. Vortioxetine dose of 10-20 mg/day has been approved by USFDA for treatment of depression in adults. The role of vortioxetine may be beneficial for patients with cognitive impairment or experiencing sexual dysfunction as adverse effects from other antidepressants.

**คำสำคัญ:** ยาต้านเศร้า; วอติออกซีทีน; การรู้คิดบกพร่อง

**Keyword:** antidepressant; vortioxetine; cognitive dysfunction

**การอ้างอิงบทความ:**

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ทวนธน บุญลือ. วอติออกซีทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):42-51.

**Citation:**

Suansanae T, Boonlue T. Vortioxetine: a new multimodal antidepressant. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):42-51.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของวอติออกซีทีน ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายรูปแบบ
2. อธิบายข้อบ่งใช้ ขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาระหว่างกันของวอติออกซีทีน
3. อธิบายบทบาทของวอติออกซีทีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

**บทนำ**

โรคซึมเศร้า (major depressive disorders; MDD) เป็นโรคที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยทำให้มีอาการทางด้านอารมณ์ (emotional symptoms) โดยผู้ป่วยจะมีอารมณ์เศร้าหรือไม่มีความสนใจหรือพึงพอใจในกิจกรรมปกติที่เคยพึงพอใจ มีความคิดอยากตาย รวมไปถึงอาการทางด้านร่างกาย (neurovegetative symptoms) ทำให้มีอาการเหนื่อยล้า มีปัญหาด้านการนอน มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) ทำให้เกิดการรู้คิดบกพร่องได้<sup>1</sup> การรักษาโรคซึมเศร้าประกอบด้วยวิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น จิตบำบัด เป็นต้น การรักษาด้วยไฟฟ้า และการรักษาด้วยยาต้านเศร้า (antidepressant) โดยการเลือกแบบแผนการรักษาขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ความรุนแรงของโรคและโรคร่วม ปัจจัยด้านชีวภาพ สังคม สภาพแวดล้อม การตอบสนองต่อการรักษาที่ผ่านมา ความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการรักษา เป็นต้น<sup>2</sup>

แม้ว่าปัจจุบันยาต้านเศร้ามีใช้ในทางคลินิกหลายกลุ่ม เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) กลุ่มยาต้านเศร้าชนิดสามวง (tricyclic antidepressant; TCA) กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) เป็นต้น แต่ยังคงมีข้อจำกัดในการรักษาโรคซึมเศร้าในด้านต่าง ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา การออกฤทธิ์ในการรักษาที่ช้า อาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงอาการที่มีร่วมด้วย เช่น อาการวิตกกังวล อาการด้านการรู้คิด ดังนั้นการพัฒนาต้านเศร้าที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากเดิมและมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลงเหลือและอาการด้านอื่น เช่น อาการด้านการรู้คิด เป็นต้น จึงมีความสำคัญ<sup>3</sup> อาการรู้คิดมักเป็นอาการที่หลงเหลืออยู่ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบร่วม

กับอาการอ่อนเพลียและปัญหาการนอน อาการของการรู้คิดที่พบ ได้แก่ ขาดสมาธิ มีปัญหาความจำ ซึ่งอาการที่หลงเหลือเหล่านี้สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบและกลับมาเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าได้<sup>4</sup>

### ข้อมูลทั่วไป

วอร์ทิออกซีทีน (vortioxetine) มีโครงสร้างทางเคมีคือ 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl)-phenyl]-piperazine ซึ่งแสดงดังรูปที่ 1

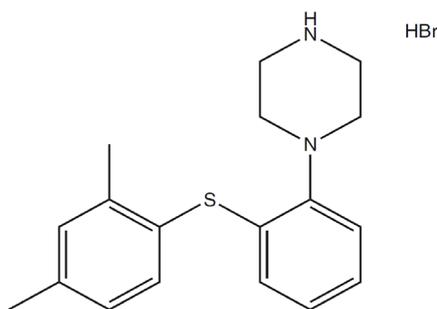
### เภสัชพลศาสตร์

Vortioxetine จัดเป็นยาต้านเศร้าชนิด multimodal เนื่องจากมีกลไกในการออกฤทธิ์หลายกลไก โดยมีกลไกที่สำคัญคือ ยับยั้งการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin (serotonin reuptake transporter; SERT) การกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> กระตุ้นบางส่วนที่ตัวรับ 5-HT<sub>1B</sub> และปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> และ 5-HT<sub>1D</sub><sup>6</sup> ยามีความสามารถในการยับยั้งตัวขนส่งของ serotonin สูง (ค่า inhibitory constant;  $K_i = 1.6$  มิลลิโมลต่อลิตร) และมีความสามารถในการปิดกั้นการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin สูง (ค่า *half maximal inhibitory concentration*;  $IC_{50} = 4.5$  นาโนโมลต่อลิตร) โดยที่ความสามารถในการจับของยาต่อตัวขนส่งของสารสื่อประสาทอื่นน้อยมาก<sup>7,8</sup> ในขนาดยาที่แนะนำของการรักษาโรคซึมเศร้าพบว่า vortioxetine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันมีการจับกับตัวขนส่งของ serotonin ได้ประมาณ

ร้อยละ 50 ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันมีการจับกับตัวขนส่งของ serotonin ได้ร้อยละ 53-65 และในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถจับได้มากกว่าร้อยละ 80<sup>9</sup> ผลของการปิดกั้นการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท serotonin ในจุดประสานประสาท (synapse)

Vortioxetine สามารถจับแบบกระตุ้นตัวรับของ serotonin ได้แก่ ตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> ( $K_i = 15$  นาโนโมลต่อลิตร) จับบางส่วนของตัวรับ 5-HT<sub>1B</sub> ( $K_i = 33$  นาโนโมลต่อลิตร) และจับแบบปิดกั้นที่ตัวรับ 5-HT<sub>1D</sub> ( $K_i = 54$  นาโนโมลต่อลิตร) ตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> ( $K_i = 3.7$  นาโนโมลต่อลิตร) และตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> (ค่า  $K_i = 19$  นาโนโมลต่อลิตร)<sup>8</sup> การจับกับตัวรับเหล่านี้ทำให้เพิ่มปริมาณสารสื่อประสาทที่ส่งผลต่ออารมณ์และการรู้คิดจากกระบวนการ downstream modulation ของตัวรับต่าง ๆ สารสื่อประสาทที่เพิ่มขึ้นได้แก่ serotonin, norepinephrine, acetylcholine, histamine และ dopamine<sup>10</sup>

ผลต่อการรู้คิดจาก vortioxetine เกิดจากการจับกับตัวรับของ serotonin โดยเมื่อจับกับตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ norepinephrine และ acetylcholine ผ่านการทำงานของ GABA interneuron นอกจากนี้การจับกับตัวรับของ serotonin เช่น 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>3</sub> และ 5-HT<sub>7</sub> ยังเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท glutamate จากการเปลี่ยนแปลงโดยอ้อมของ downstream ของการส่งผ่านสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งทำให้เกิดผลดีต่อการรู้คิดตามมา<sup>11</sup>



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ vortioxetine<sup>5</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์

Vortioxetine แสดงลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงสัมพันธ์กับขนาดยาหลังจากการบริหารยาขนาด 2.5-60 มิลลิกรัม วันละครั้งและเข้าสู่ภาวะระดับยาในเลือดคงที่ภายใน 2 สัปดาห์ ระดับยาสูงสุดเฉลี่ยหลังจากการบริหารยาขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 9, 18 และ 33 นาโนกรัมต่อลิตรตามลำดับและมีระดับยาสูงสุดภายใน 7-11 ชั่วโมง การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการบริหารยาพร้อมอาหารหรืองดอาหารพบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ค่าชีวประสิทธิผลสมบูรณ์ของการดูดซึมของ vortioxetine คือร้อยละ 75<sup>12</sup> ยาจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 98 และกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อ ปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 2,600 ลิตร การเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการออกซิเดชันโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6 และ CYP2D6 โดยเอนไซม์หลักคือ CYP2D6 ได้เป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์และผ่านกระบวนการ glucuronidation การกำจัดยาออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลักร้อยละ 59 และทางอุจจาระร้อยละ 26 ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 66 ชั่วโมง สามารถบริหารยารวันละครั้งได้<sup>13</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของ vortioxetine ไม่ถูกกระทบจากการสูงอายุ เพศ เชื้อชาติ การทำงานของไตบกพร่องในทุกๆระดับ หรือการทำงานของตับบกพร่องในระดับน้อยถึงปานกลาง ดังนั้นจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงเนื่องจากไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ CYP2D6 พบว่ากลุ่ม poor metabolizers มีระดับยาในเลือดเป็น 2 เท่าของผู้ที่เป็น extensive metabolizers<sup>14</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่ม poor metabolizers ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>5</sup>

## ปฏิกริยาระหว่างยา

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาของ vortioxetine ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าระดับ vortioxetine ใน

เลือดสูงขึ้นเมื่อได้รับร่วมกับ bupropion ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 โดยพบว่า Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 114 และ 128 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ fluconazole ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19, CYP3A พบว่ามี Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 15 และ 46 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ ketoconazole ซึ่งยับยั้ง CYP3A และ permeability glycoprotein (Pgp) พบว่ามี Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 และ 30 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ rifampicin ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ พบว่ามี Cmax และ AUC ลดลงร้อยละ 51 และ 72 ตามลำดับ<sup>15</sup> ดังนั้นควรลดขนาดยาร้อยละ 50 เมื่อให้ vortioxetine ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 เช่น bupropion, paroxetine เป็นต้น และเพิ่มขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ที่แรง เช่น rifampicin, carbamazepine เป็นต้น แต่ไม่ควรให้ขนาดยาสูงสุดเกินสามเท่าของขนาดยาปกติ อย่างไรก็ตาม vortioxetine ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP3A4 ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาอื่นเมื่อได้รับ vortioxetine ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์เหล่านี้

การใช้ vortioxetine ร่วมกับยาที่มีการจับโปรตีนในเลือดสูงอาจเพิ่มระดับยารูปอิสระในเลือดของยาที่ใช้ร่วมกันได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาค่าการใช้ vortioxetine ร่วมกับ warfarin ซึ่งมีการจับกับโปรตีนในเลือดสูงไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ จึงไม่ต้องมีการปรับขนาดยา warfarin การใช้ aspirin ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการรวมกลุ่มกันของเกล็ดเลือดก็ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับ vortioxetine อย่างไรก็ตามควรติดตามความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะเมื่อเริ่มหรือหยุดให้ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดร่วมกับ vortioxetine นอกจากนี้ ควรระมัดระวังการใช้ vortioxetine ร่วมกับยาที่เพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาท serotonin เช่น SSRIs, SNRIs, tramadol,

buspirone, triptans เนื่องจากอาจทำให้เกิด serotonin syndrome ได้

Vortioxetine มีข้อห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) โดยห้ามใช้ vortioxetine ภายใน 14 วันหลังจากหยุดยากลุ่ม MAOIs และห้ามใช้ยากลุ่ม MAOIs ภายใน 21 วันหลังจากหยุด vortioxetine<sup>16</sup>

## ประสิทธิภาพของยา

การศึกษาระยะสั้นหรือระยะเฉียบพลัน (6-12 สัปดาห์)

### 1. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านเศร้าอื่น โดยใช้ vortioxetine ในขนาด 5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน

Alvarez และคณะ<sup>17</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 429 ราย ทำการสุ่มแบบ 1:1:1:1 ให้ได้รับยาหลอก และ vortioxetine 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ venlafaxine XR 225 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีคะแนน MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 30 คะแนน เมื่อวัดผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้ vortioxetine ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดคะแนน MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมา Henigsberg และคณะ<sup>18</sup> ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีคะแนน MADRS เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 26 คะแนน โดยให้ได้รับ vortioxetine ขนาด 1, 5 และ 10 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยวัดการลดลงของ 24-Item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D24) พบว่า vortioxetine ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด HAM-D24 เฉลี่ย 4.9 คะแนนซึ่งแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Mahableshwarkar และคณะ<sup>19</sup> ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ vortioxetine ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อวัน ยาหลอก และ duloxetine ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า vortioxetine ลด HAM-D24 ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอกทั้ง

สองขนาด ส่วน duloxetine สามารถลด HAM-D24 ได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ให้เหตุผลว่าอาจเป็นเพราะขนาดยาของ vortioxetine ยังไม่ถึงขนาดการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jain และคณะ พบว่า vortioxetine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด HAM-D24 ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 6 การศึกษาที่มีลักษณะคล้ายกันทำการศึกษาโดย Baldwin และคณะ<sup>20</sup> ซึ่งเปรียบเทียบ vortioxetine ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน ยาหลอก และ duloxetine ในขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวันพบว่า vortioxetine และ duloxetine ลด MADRS ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วย mixed model repeated measures (MMRM) พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากยาหลอก นอกจากนั้นมีการศึกษาของ Boulenger และคณะ<sup>21</sup> พบว่า vortioxetine ในขนาด 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดคะแนน MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอก และ Mahableshwarkar และคณะ<sup>22</sup> ทำการศึกษาโดยมีการออกแบบการศึกษาคล้ายกับ Boulenger และคณะ พบว่า vortioxetine ขนาด 20 มิลลิกรัมสามารถลด MADRS แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 8 ส่วน vortioxetine ในขนาด 15 มิลลิกรัมไม่แตกต่างจากยาหลอก เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jacobsen และคณะ<sup>23</sup> ที่พบว่า vortioxetine ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 8 ในขณะที่ vortioxetine ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันลดคะแนน MADRS ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก

### 2. การศึกษาผลจากการเปลี่ยนยาต้านเศร้ากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs เมื่อมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอเป็น vortioxetine ขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ agomelatine ในขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน

Montgomery และคณะ<sup>24</sup> ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า vortioxetine สามารถลดคะแนน MADRS ได้มากกว่า agomelatine เฉลี่ย 2.2 คะแนนและมีอัตรา

การตอบสนองและการหายจากโรคที่มากกว่าตั้งแต่  
สัปดาห์ที่ 4 จนถึงสิ้นสุดการศึกษา

### 3. การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis)

Meeker และคณะ<sup>25</sup> รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านจำนวน 11 การศึกษามีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 6,415 ราย ซึ่งคัดเลือกการศึกษาที่มีระยะเวลาการติดตามไม่เกิน 8 สัปดาห์พบว่า อัตราการตอบสนองของ vortioxetine ต่างจากยาหลอกในทุกขนาดยา อัตราการหายของโรคพบว่ามีความสำคัญในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันและ 20 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อพิจารณาขนาดยาและการตอบสนองพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ และเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านเศร่ากลุ่ม SNRIs พบว่าอัตราการตอบสนองของ vortioxetine น้อยกว่ายาในกลุ่ม SNRIs ทั้งในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันและ 20 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาการศึกษาอภิมานโดย Pae และคณะ<sup>26</sup> ทำการศึกษารวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านจำนวน 12 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะสั้น (6-12 สัปดาห์) พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้านอัตราการตอบสนองและอัตราการหายของโรค โดยมี effect size เป็น 0.217 แต่ไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม SNRIs หรือ agomelatine อัตราการหยุดยาเนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ที่ได้รับ vortioxetine น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์พบในผู้ที่ได้รับ vortioxetine มากกว่ายาหลอกแต่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม SNRIs

การศึกษาของ Gao และคณะ<sup>27</sup> ทำการรวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 11 การศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 4,908 คน พบว่ายา vortioxetine ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน มีคะแนน HADRS-24, MADRS, Sheehan Disability Scale (SDS) และ Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I) รวมถึงอัตราการตอบสนองที่วัดโดยการประเมิน HADRS-24 ที่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับ vortioxetine ขนาด 5 มิล-

ลิกรัมต่อวัน

### การศึกษาระยะยาว (52 สัปดาห์)

#### 1. การศึกษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร่าหลังการหายขาด

การศึกษาของ Boulenger และคณะ<sup>28</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 639 รายโดยได้รับ vortioxetine ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันโดยไม่ปกปิด จากนั้นมีผู้ป่วยมีอาการการหายโดยวัดจาก MADRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนนที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 12 พบว่ามีผู้ป่วย 396 คน จากนั้นทำการสุ่มให้ได้รับยา vortioxetine ขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาเกิดโรคกลับในผู้ป่วยที่ได้รับยา vortioxetine มากกว่ายาหลอกถึง 2 เท่าและอัตราการเกิดโรคกลับในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine พบร้อยละ 13 ส่วนผู้ป่วยได้รับยาหลอกพบร้อยละ 26 นอกจากนี้มีการศึกษาของ Baldwin และคณะ<sup>29</sup> ซึ่งทำการศึกษาต่อจากการศึกษาระยะสั้นและติดตามเป็นเวลา 52 สัปดาห์ในผู้ป่วย 535 รายพบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษา คะแนน MADRS ในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine ลดลง 8 คะแนนและมีอัตราการตอบสนองเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 94 และอัตราการหายของโรคเป็นร้อยละ 83 และมีผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำจากผู้ที่ได้รับยาเมื่อเริ่มการศึกษาร้อยละ 9.7 ต่อมา Alam และคณะ<sup>30</sup> ทำการศึกษาโดยนำผู้ป่วยจาก 2 การศึกษาระยะสั้นมาติดตามเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์โดยผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ HAM-D24 เท่ากับ 17.6 โดยได้รับ vortioxetine ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษามีค่าเฉลี่ย HAM-D24 เท่ากับ 8.2 อัตราการตอบสนองเป็นร้อยละ 51 และอัตราการหายวัดจาก HAM-D17 เป็นร้อยละ 55.6 ดังนั้น vortioxetine จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคกลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร่า

#### 2. การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน

Zhang และคณะ<sup>31</sup> การรวบรวมการศึกษาจำนวน 20 การศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 8,547 คน พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในด้าน การตอบสนอง การเกิดภาวะโรคสงบ และด้านความรู้คิดเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม SNRIs พบว่า vortioxetine

มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันแต่มีความทนต่อยาได้ดีกว่า และเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่ม SSRI พบว่าไม่แตกต่างกันในด้านการตอบสนอง การเกิดภาวะโรคสงบ

### ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ใหญ่ คือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้ยารวันละครั้ง สามารถให้ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ขนาดยาสูงสุดคือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาที่ให้อยู่ในขนาดสูง (15-20 มิลลิกรัมต่อวัน) ให้ลดขนาดยาเหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์จึงพิจารณาหยุดยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะถอนยา

ขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของ CYP2D6 บกพร่อง ควรให้ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน และต้องลดขนาดยาร้อยละ 50 เมื่อได้รับร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ >65 ปี) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>13</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ของ vortioxetine ที่พบได้บ่อย คือ อาการคลื่นไส้ ซึ่งมีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งเกิดในช่วงสัปดาห์แรกและผู้ป่วยสามารถทนได้ภายใน 2 สัปดาห์นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ ปากแห้ง ท้องเสีย มึนงง อาเจียนและท้องผูก

การศึกษาวิเคราะห์อภิมานโดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis) นอนไม่หลับ และอาเจียน<sup>27</sup> สำหรับในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มอื่น โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ vortioxetine ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันมีการเกิดอาการคลื่นไส้และท้องผูกมากกว่าผู้ป่วย

ผู้ใหญ่ สำหรับการเกิดภาวะสมรรถภาพทางเพศบกพร่อง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ vortioxetine มีอุบัติการณ์การเกิดไม่แตกต่างจากยาหลอกยกเว้นในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>13</sup> อาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศพบว่าอุบัติการณ์การเกิด treatment-emergent sexual dysfunction (TESD) ซึ่งประกอบด้วยความรู้สึกทางเพศลดลง หมดความรู้สึกทางเพศ ไม่สามารถถึงจุดสุดยอดได้ ความต้องการทางเพศลดลง การหลั่งน้ำกามช้า การไม่สามารถหลั่งน้ำกามได้ สมรรถภาพทางเพศผิดปกติ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่ายาต้านเศร้ากลุ่ม SSRI<sup>32</sup>

### อภิปราย

Vortioxetine เป็นยาที่มีบทบาทในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีปัญหาการรู้คิดบกพร่องที่ให้การรักษาที่แตกต่างจากยาต้านเศร้าอื่น โดยมีการวิเคราะห์อภิมานของ vortioxetine จากการศึกษาที่ทำในเวชปฏิบัติจริงพบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและความปลอดภัยเมื่อใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า นอกจากนี้ยังพบว่ามีความรุนแรงของโรคซึมเศร้ามลดลง มีการเพิ่มขึ้นของการรู้คิดและหน้าที่การทำงาน อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง vortioxetine กับยาต้านเศร้าชนิดอื่นในเวชปฏิบัติยังคงต้องรอการศึกษาต่อไป<sup>33</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้สูงอายุที่เป็นโรคซึมเศร้าที่มีโรคร่วมเป็นภาวะสมองเสื่อมระยะเริ่มต้น พบว่า vortioxetine สามารถลดอาการของโรคซึมเศร้าและช่วยเพิ่มความสามารถทางด้านความรู้คิดได้ด้วย<sup>34</sup> ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาพบว่า vortioxetine แม้จะมีอัตราการหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายาหลอกแต่ในขณะเดียวกัน vortioxetine มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาต้านเศร้าอื่นในการศึกษาทางคลินิก โดย vortioxetine มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ คลื่นไส้<sup>6</sup> ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักหายได้เองเมื่อเวลาผ่านไป นอกจากนี้ในอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านเศร้าที่พบได้บ่อยที่เป็นปัญหา เช่น สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง พบว่า vortioxetine มีรายงานไม่แตกต่างจากยาหลอก ดังนั้น vor-

tioxetine อาจมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีปัญหาด้านการรู้คิดหลงเหลืออยู่หลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาด้านเศร้าอื่นหรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาด้านเศร้าอื่น เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศ เป็นต้น

## สรุป

Vortioxetine เป็นยาด้านเศร้าชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายแบบทั้งการปิดกั้นตัวขนส่งของ serotonin และการปิดกั้นตัวรับต่าง ๆ ของ serotonin ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทหลายชนิด ได้แก่ serotonin, dopamine, norepinephrine, acetylcho-

line, histamine การศึกษาผลของยา vortioxetine มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทั้งการรักษาแบบเฉียบพลันและการศึกษาในระยะยาวพบว่ายา vortioxetine มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคซึมเศร้า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ดังนั้นองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาจึงรับรองให้ใช้ vortioxetine ขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ vortioxetine ยังมีอุบัติการณ์การเกิดสมรรถภาพทางเพศผิดปกติ น้อยกว่ายาด้านเศร้าอื่นและมีผลเพิ่มการรู้คิดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้จึงอาจมีบทบาทการใช้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการเหล่านี้ด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):44. doi: 10.1038/s41572-023-00454-1.
2. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
3. Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6):1433-42. doi: 10.1017/S1461145712001605.
4. Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(Suppl 2):9-13. doi: 10.4088/JCP.12084su1c.02.
5. Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. *Drugs*. 2014;74(1):135-45. doi: 10.1007/s40265-013-0161-9.
6. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
7. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(3):666-75. doi: 10.1124/jpet.111.189068.
8. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011;54(9):3206-21. doi: 10.1021/jm101459g.
9. Areberg J, Luntang-Jensen M, Søggaard B, Nilausen DØ. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(4):401-4. doi:

- 10.1111/j.1742-7843.2011.00810.x.
10. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1297-307. doi: 10.2147/NDT.S41387.
  11. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1291-304. doi: 10.1517/14740338.2015.1046836.
  12. Areberg J, Sjøgaard B, Højer AM. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(3):198-205. doi: 10.1111/j.1742-7843.2012.00886.x.
  13. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(9):855-74. doi: 10.1007/s40263-014-0195-x.
  14. Areberg J, Petersen KB, Chen G, Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(6):552-9. doi: 10.1111/bcpt.12256.
  15. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig.* 2013;33(10):727-36. doi: 10.1007/s40261-013-0117-6.
  16. H. Lundbeck A/S, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Brintellix® (vortioxetine) tablets, for oral use. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2013 [cited 2022 Oct 25]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf)
  17. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(5):589-600. doi: 10.1017/S1461145711001027.
  18. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):953-9. doi: 10.4088/JCP.11m07470.
  19. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):217-26. doi: 10.1185/03007995.2012.761600.
  20. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(7):482-91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.008.
  21. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(3):138-49. doi: 10.1097/YIC.0000000000000018.
  22. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(12):2061-70. doi: 10.1007/s00213-014-3839-0.
  23. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82. doi: 10.4088/JCP.14m09335.
  24. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reup-

- take inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-82. doi: 10.1002/hup.2424.
25. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:21. doi: 10.1186/s13643-015-0001-y.
26. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(3):174-86. doi: 10.1503/jpn.140120.
27. Gao S, Xie X, Fan L, Zhang D. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2023;26(5):515. doi: 10.3892/etm.2023.12214.
28. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408-16. doi: 10.1177/0269881112441866.
29. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1717-24. doi: 10.1185/03007995.2012.725035.
30. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):36-44. doi: 10.1097/YIC.0000000000000010.
31. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X, Shi L. Systematic review and meta-analysis of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Front Psychiatry.* 2022;13:922648. doi: 10.3389/fpsyt.2022.922648.
32. Montejo AL, Prieto N, de Alarcón R, Casado-Espada N, de la Iglesia J, Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical approach. *J Clin Med.* 2019;8(10):1640. doi: 10.3390/jcm8101640.
33. Li Z, Liu S, Wu Q, Li J, Yang Q, Wang X, et al. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(6):373-84. doi: 10.1093/ijnp/pyad018.
34. Christensen MC, Schmidt SN, Grande I. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: the MEMORY study. *J Affect Disord.* 2023;338:423-31. doi: 10.1016/j.jad.2023.06.024.