

## Venlafaxine에 의한 급성 독성 간염 1예

순천향대학교 의과대학 부천병원 정신과학교실

나경세 · 황희성 · 김신겸 · 이소영 · 정한용

### Venlafaxine-Induced Acute Toxic Hepatitis

Kyeong-Sae Na, MD, Heesung Hwang, MD, Shin-Gyeom Kim, MD, Soyoung Irene Lee, MD, Han-Yong Jung, MD

Department of psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Venlafaxine is among the most widely prescribed antidepressants. It is extensively metabolized to *O*-desmethylvenlafaxine via cytochrome P450 (CYP) 2D6. We report a case of acute toxic hepatitis resulting from venlafaxine in a 54-year-old woman with pain disorder. During venlafaxine treatment, laboratory tests revealed elevated liver enzymes with a maximum of 169 IU/L for aspartate transaminase (AST) and 166 IU/L for alanine transaminase (ALT). AST and ALT levels returned to normal after 6 days of discontinuation of venlafaxine. The patient was finally diagnosed with acute toxic hepatitis through liver biopsy. This case indicates the importance that clinicians should be aware of the hepatotoxicity of venlafaxine in practice.

**Key Words** Venlafaxine · Drug-induced liver injury · Antidepressant · Drug toxicity.

**Received:** February 28, 2011 / **Revised:** March 22, 2011 / **Accepted:** March 28, 2011

**Address for correspondence:** Han-Yong Jung, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

**Tel:** +82-32-621-5232, **Fax:** +82-32-621-5018, **E-mail:** hanyjung@schmc.ac.kr

## 서 론

Venlafaxine은 중추신경계의 신경 말단에서 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 차단하여 이들 신경전달물질들의 작용을 증진시키며,<sup>1)</sup> 대부분 간에서 cytochrome P450(이하 CYP) 2D6 효소를 통해 활성 대사산물인 *O*-desmethylvenlafaxine으로 대사된다.<sup>2)</sup> 주요우울장애에서 기존의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 동등하거나 그 이상의 효과와 안정성을 보이며,<sup>3-5)</sup> 정신과적 질환에 동반되는 통증이나 신경병성 통증(neuropathic pain) 등에서도 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>6-8)</sup>

Venlafaxine은 serotonin과 norepinephrine의 작용을 동시에 증진시켜 기존의 삼환계 항우울제(tetracyclic antidepressants, 이하 TCA)와 동등한 치료적 효과를 발휘하는 동시에,  $\alpha$ 1-adrenergic, muscarinic, histamine 수용체에 대한 친화도가 낮아 체중증가와 진정 등의 부작용이 현저히 적다.<sup>9)</sup> 제조회사에서 3,082명의 환자들을 대상으로 venlafaxine의 안정성과 내약성을 연구하여 발표한 결과에 따르면, 흔하게 나타날

수 있는 부작용들은 구역, 불면, 어지럼, 졸음, 변비, 발한 순으로 되어 있다.<sup>10)</sup> 위의 연구에서 aspartate transaminase(이하 AST), alanine transaminase(이하 ALT) 등의 간효소 수치가 정상범위의 3배 이상으로 증가한 경우는 전체 환자의 0.4%로, 위약의 0.2%와 거의 차이가 없었다. 또한 이렇게 간효소 수치가 상승한 환자들에서 의미 있는 간질환이 발병하거나 비가역적으로 간효소 수치가 지속적으로 상승되어 있는 환자들도 없는 것으로 보고되었다.

그러나 이러한 초기 보고와 달리 venlafaxine 복용과 관련된 간질환에 대한 증례는 지속적으로 보고되고 있는데,<sup>11-15)</sup> 최근에는 venlafaxine과 trazodone을 함께 복용하다 전격간 기능상실(fulminant hepatic failure)에 빠진 증례도 보고된 바 있다.<sup>16)</sup> 약물로 인한 간독성은 그 유병률과 심각성에 있어서 모두 높은 비중을 차지하고 있다. 미국에서는 약물로 인한 간손상이 전체 급성 간부전(acute liver failure) 중 10%를 차지할 정도로 높은 빈도를 보이고 있으며,<sup>17)18)</sup> 시판된 약이 시장에서 철수하게 되는 가장 흔한 원인이기도 하다.<sup>19)20)</sup>

이에 저자들은 국내에서 venlafaxine을 복용하던 중 급성

독성 간염이 발생한 사례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

## 증례

54세 여자 환자가 안구 통증 및 두통을 주소로 통증 장애 진단하에 순천향대학교 부천병원 정신과에 입원하였다. 환자는 약 7년 전부터 상기 통증들이 간헐적으로 나타나다가, 8개월 전부터는 통증의 정도가 더욱 심해지면서 횡수도 거의 매일같이 나타나기 시작하였다고 보고하였다. 8개월 전에 타 병원에서 시행한 안과적 검사 및 뇌 자기공명영상 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 간질환을 비롯한 기타 신체 질환에 대한 병력은 없는 것으로 보고되었다.

입원 당시 시행한 검사에서 AST/ALT 수치가 92/144 IU/L로 상승되어 있는 소견이 관찰되었다(Fig. 1). Alkaline phosphatase (이하 ALP)와 gamma-glutamyltranspeptidase (이하 GGT)는 각각 29 IU/L와 19 IU/L로 모두 정상하였고, B형 및 C형 간염 표지자 검사 결과 역시 음성이었다. 그 외 요검사 및 혈액학적 검사에서 갑상선 기능 및 신장 기능은 모두 정상하였고 염증 반응을 시사하는 소견은 나타나지 않았다. 심전도와 흉부 및 복부 엑스선 검사 결과도 정상이었다. 병력 청취 상에서 환자는 술을 전혀 마시지 않으며, 입원 1주일 전까지 약 2주 동안 한약을 복용해왔다고 보고하였다. 진신 쇠약감을 제외하면 황달을 비롯한 특징적인 간질환의 임상 증상은 나타나지 않았다. AST/ALT 수치 상승과 관련해 내과에 협진을 의뢰한 결과, 원인을 분명히 확인하기 어려운 간염으로 추정되었다. 간염에 대한 증상적 처치로 일단 ursodeoxycholic acid 600 mg을 처방하며 5일 뒤 간효소 수치를 다시 검사해보기로 하였고, 통증 조절을 위해 mirtazapine 15 mg과 lorazepam 1.5 mg을 복용하기 시작하였다. 입원 5일째 다시 검사한 AST/ALT 수치는 31/61 IU/L로 호전되었다. 그러나 안구통증과

두통은 지속되어 9일째부터 mirtazapine 15 mg을 서방형 venlafaxine(venlafaxine XR) 75 mg으로 변경하여 복용하였다. 17일째부터 venlafaxine XR 150 mg으로 증량하였고 이 시기부터 통증은 호전되는 경과를 보였다. 그러나 이 날 검사한 AST/ALT 수치는 81/156 IU/L로 다시 증가하였고, 복부 초음파 검사와 더불어 내과 진료를 다시 시행하였다. 그 결과 이전의 진료 소견과 마찬가지로 원인을 분명히 확인하기 어려운 간염으로 추정되었다. 환자는 기존의 ursodeoxycholic acid 600 mg와 더불어 L-ornitine aspartate 1,000 mg을 추가로 복용하였다. 그러나 21일째 검사한 AST/ALT 수치는 169/166 IU/L로 더욱 증가하였다. 22일째부터 venlafaxine XR 75 mg으로 감량하였고, 29일째 검사한 AST/ALT 수치는 74/101 IU/L로 감소하였다. 30일째부터 venlafaxine XR 75 mg을 milnacipran 50 mg으로 변경하여 복용하였다. 32일째 정확한 간 손상의 상태를 확인하기 위해 간생검을 시행하였다. 36일째, 퇴원 전 마지막으로 검사한 AST/ALT 수치는 33/69 IU/L로 감소하였다. 추후 확인한 간 생검 결과에서는 관해기의 급성 독성 간염에 부합하는 소견을 보였으며, 퇴원 후 더 이상 환자가 병원에 내원하지 않아 추가적인 검사는 시행하지 못 하였다.

## 고찰

본 증례는 venlafaxine XR을 복용한 환자에서 급성 독성 간염이 발생하여, milnacipran으로 약물을 변경한 뒤 간기능이 정상으로 회복되었음을 보고한 것이다. 저자들이 조사한 바에 의하면 이는 venlafaxine에 의한 간독성 사례에 대한 국내 최초의 증례 보고이다. 또한 이전까지 보고되어 왔던 외국의 증례들과도 차이점을 보인다. 기존의 외국 증례들은 대부분 venlafaxine을 처음 복용한지 최소 1개월 이후에야 간독성의 징후를 확인할 수 있었다.<sup>11-15</sup> 또한 그 중에는 B형 간염과 같은 만성 간질환을 지니고 있거나,<sup>15</sup> 78세 고령 환자의 사례도 있었다.<sup>11</sup> 반면 본 증례의 환자는 기저 간질환이 없는 상태에서 venlafaxine을 복용한 후 비교적 빠른 시점인 8일째부터 급성 독성 간염의 징후가 확인되었다.

처음 환자가 내원하였을 당시 이미 AST/ALT 수치가 상승되어 있었고 venlafaxine의 간독성에 대해 국내에 보고된 바가 전혀 없었기 때문에, 저자들은 내과적 질환에 의한 가능성을 우선적으로 고려하였다. 그러나 수차례의 내과 진료에서 간염의 원인을 정확히 확인할 수 없었고, 약물을 mirtazapine에서 venlafaxine XR로 변경한 뒤 AST/ALT 수치가 계속 상승하는 양상을 보여 venlafaxine XR을 간염의 원인으로 생각하게 되었다. 입원 후 첫 9일 동안 복용했던 mirtazapine의 역할도 고려해보았으나, AST/ALT 수치는 mirtazapine을 투여하는 동안 호전되었다가, 오히려 중단한 뒤부터 계속 악화되는

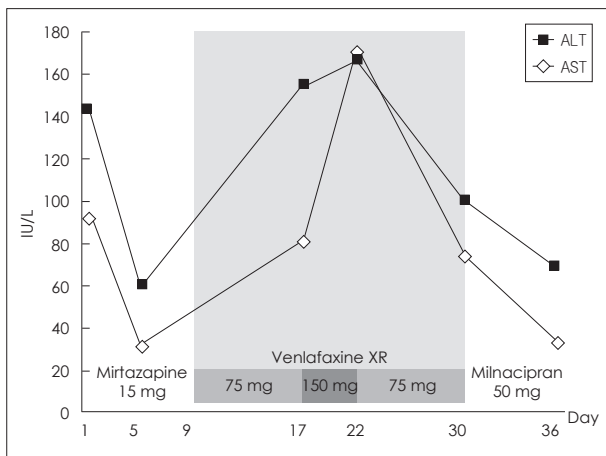


Fig. 1. Time course of liver function test in a patient with venlafaxine-induced acute toxic hepatitis. AST: ASpartate Transaminase, ALT: ALanine Transaminase.

경과를 보였다. AST/ALT 수치는 venlafaxine XR의 투여 시작과 증량에 따라 증가하다가, 감량과 중단에 따라 감소하는 등 venlafaxine XR과 밀접한 연관성을 지니고 있음을 확인할 수 있었다. 환자가 입원하기 1주일 전까지 2주 동안 한약을 복용해왔고, 이미 한약이 국내뿐만 아니라 국제적으로도 간 손상을 유발할 수 있는 주요 약물로 고려되고 있는 것을 감안한다면,<sup>21)</sup> 입원 당시 AST/ALT 수치가 상승되었던 것은 이전까지 복용하던 한약의 간독성 작용이었을 것으로 추정된다. 따라서 한약을 복용하던 환자들에서 venlafaxine을 처방할 때에는 특히 더 주의해야 하겠으며, 한약에 의한 간손상의 병력이 venlafaxine에 의한 급성 독성 간염의 위험 요인일 수도 있으므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

약물 유발성 간독성에 대한 일치된 진단 기준은 아직까지 확립되지 않았다. 대개는 원인이 필만한 다른 요인들이 완전히 배제된 상태에서, 의심되는 약물을 복용한 시점과 간독성을 나타내는 지표와의 시간적 관련성을 고려하여 임상적으로 판단하도록 되어 있다.<sup>22)</sup> 일반적으로 약물을 복용한지 5일 이후부터 3개월 이내에 간독성 증상이 나타났을 때 해당 약물과 간독성의 연관성을 고려할 수 있다.<sup>23)</sup> 약물 유발성 간독성을 확인할 수 있는 가장 확실한 방법은 일단 간기능이 정상화된 뒤에 해당 약물을 다시 투여하여, 간독성이 다시 나타나는지를 보는 것이다. 그러나 단순히 진단적 목적을 위해서 환자에게 위해가 될 가능성이 높은 약물을 다시 투여하는 것은 윤리적으로 매우 바람직하지 않다. 이 때문에 진단적으로 다소 모호함이 있더라도 해당 약물이 그 질환에서 사용할 수 있는 유일한 치료제가 아닌 이상, 간독성을 유발하는 것으로 의심되는 약물은 중단한 뒤 다시 투여하지 않는 것이 원칙이다.<sup>24)</sup>

이렇듯 약물 유발성 간독성에 대한 일치된 진단 기준이 마련되지 않은 상황에서, 많은 임상가들과 연구자들은 진단적 정확성을 높이고자 임상 척도를 활용하고 있다. 그 중 가장 흔하게 사용되는 것이 Council for International Organizations of Medical Sciences/RousselUclaf Causality Assessment Method(이하 CIOMS/RUCAM)이다.<sup>25)26)</sup> CIOMS/RUCAM은 약물 유발성간독성의 위험 요인들의 비중에 따라 가중치를 부여하여 점수를 더하거나 빼도록 되어 있다. 그 결과 0점 이하인 경우 '진단배제', 1~2점은 '가능성 낮음', 3~5점은 '가능성 있음', 6~8점은 '가능성 높음', 그리고 9점 이상은 '매우 가능성 높음'으로 판단을 내리게 된다. 본 환자는 CIOMS/RUCAM 척도로 평가한 결과 7점으로 venlafaxine XR에 의한 간독성이 '가능성 높음'을 확인할 수 있었다.

환자가 venlafaxine XR과 함께 복용한 약물도 진단 과정에서 고려할 부분이었다. 본 환자의 경우 lorazepam 1.5 mg을 지속적으로 복용하였는데, AST/ALT 수치는 lorazepam 복용과 관계없이 venlafaxine XR의 복용 및 중단 시점에 따라 변화하였다. 또한 대부분의 benzodiazepine 계열 약물들은

venlafaxine과 달리 CYP 2D6가 아닌 3A4와 2C19 효소를 통하여 대사된다. Lorazepam은 그마저 대부분의 benzodiazepine계 약물들과 다르게 CYP 계열 효소들을 통하지 않고 곧바로 glucuronidation 된다.<sup>27)</sup> 따라서 이 환자가 venlafaxine XR을 복용하고 간독성이 발생하는 데 lorazepam의 역할은 극히 제한적이었을 것으로 생각된다.

약물로 인한 간독성은 약물 단독의 효과에 의한 경우는 거의 없으며, 대개 여러 위험 요인들과의 상호작용의 결과로 발생하게 된다.<sup>28)</sup> 간에서 대사되는 비율이 높은 약물의 경우, 그 약물을 산화시키는 효소에 대해 고려해보아야 한다. 약물을 주로 분해하는 특정 효소의 활성이 억제되거나 유전적 요인 등으로 미약한 경우, 평상시에는 경미한 수준으로 생성되던 대사 산물이 주된 대사 경로가 아닌 다른 경로를 통하여 과도하게 생성될 수 있다. 바로 이러한 대사 산물들이 간세포에 과도한 스트레스를 가하게 되면 미토콘드리아 기능에 장애가 발생하면서, 세포자멸사 및 괴사 등으로 이어지는 일련의 간손상 과정을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>28)</sup> 앞서 언급한 대로 venlafaxine은 CYP 2D6에 의해 활성 대사산물인 *O*-desmethylvenlafaxine으로 대사된다. *O*-desmethylvenlafaxine은 반감기가 10시간으로 venlafaxine보다 약 2배 더 길다는 것을 제외하면 venlafaxine과 동등한 약리학적 작용을 한다.<sup>29)</sup> Venlafaxine은 CYP 2D6을 미약하게 억제하며 그 실질적인 효과는 크지 않다고 알려져 있다. 환자가 CYP 2D6의 활성도가 미약한 유전적 다형성(polymorphism)을 지니고 있을 경우, 다른 경로를 통하여 비활성 산물인 *N*-desmethylvenlafaxine, *N,O*-didesmethylvenlafaxine 등이 과도하게 많이 생성될 수 있다.<sup>30)31)</sup> 아직 *N*-desmethylvenlafaxine, *N,O*-didesmethylvenlafaxine 등의 약리학적 작용에 대해 밝혀진 바가 많지 않으나, 이렇게 과도하게 생성된 부수적 대사 산물들이 이 환자에서의 간독성에 영향을 끼쳤을 것으로 추정된다. 또한 CYP계의 대사 과정에서 높은 에너지가 방출되면서 약물과 효소가 결합된 상태의 비활성 물질인 약물-효소 부가체(drug-enzyme adducts)가 생성될 수 있는데, 이 또한 간세포 독성을 유발할 수 있다.<sup>23)</sup> 한편 Lee 등의 종설에 따르면, 약물이 간독성을 유발하는 기전은 매우 다양하며 그 결과에 따라 담즙정체, 자가면역, 알레르기 반응, 섬유화 등 각기 다른 양상의 간손상이 나타날 수 있다.<sup>23)</sup> 이 중 본 증례와 같이 특이약물반응(idiosyncratic drug reaction)으로 간세포에 주로 손상을 유발하는 기전들은 대략 3가지이다. 첫 번째로 앞서 언급한 CYP 효소계와 약물 반응으로 인한 것이 있고, 두 번째로 세포내(intracellular) 칼슘의 항상성이 저하되어 세포막 손상으로 인한 세포용해(cell lysis)가 발생할 수도 있으며, 마지막으로 tumor necrosis factor- $\alpha$  같은 사이토카인 계의 활성화로 인하여 세포자멸사가 촉진될 수도 있다. 이러한 기전들로 간독성을 유발할 수 있는 약물로는

venlafaxine을 비롯하여 trazodone, nefazodone, isoniazid, diclofenac 등이 있다.

약물로 인한 간독성에 대해 가장 시급히, 근본적으로 시행하여야 할 조치는 의심되는 약물을 중단하는 것이다. 저자들은 venlafaxine을 중단하고 같은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI) 계열이면서 CYP 2D6에 의해 대사되지 않고 산화 대사물도 거의 없는 것으로 알려져 있는 milnacipran을 투여하였다.<sup>32)</sup> 다른 SNRI 약물인 duloxetine은 venlafaxine과 마찬가지로 CYP 2D6에 의해 대사되며 동시에 CYP 2D6를 억제하는 작용도 한다.<sup>33)</sup> 또한 최근에는 Duloxetine으로 인한 간독성에 대한 증례들도 보고되고 있어서 대체 약물로 고려하지 않았다.<sup>34)</sup>

저자들은 이 증례를 통하여, 임상 현장에서 venlafaxine을 처방하는 경우 간손상의 징후에 대해 면밀한 관심과 주의 기울일 필요가 있음을 제시하고자 한다.

**중심 단어:** Venlafaxine · 약물유발간염 · 항우울제 · 약물독성.

**Acknowledgments**

본 증례는 2011년 4월 14일(목)~15일(금)에 개최된 <대한신경정신의학회 2011년도 춘계학술대회>에서 포스터로 발표되었음.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) **Holliday SM, Benfield P.** Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995;49:280-294.
- 2) **Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, Coutts RT, Baker GB.** Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:427-442.
- 3) **Courtney DB.** Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 2004;49:557-563.
- 4) **Rudolph RL.** Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2002;24-30.
- 5) **Dierick M.** A review of the efficacy and tolerability of venlafaxine. *Eur Psychiatry* 1997;12 Suppl 4:307s-313s.
- 6) **Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, DeYoung K, Dodge CW.** Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* 2003;10:318-323.
- 7) **Lithner F.** Venlafaxine in treatment of severe painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000;23:1710-1711.
- 8) **Pernia A, Micó JA, Calderón E, Torres LM.** Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:408-410.
- 9) **Horst WD, Preskorn SH.** Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998;51:237-254.
- 10) **Rudolph RL, Derivan AT.** The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:54S-59S; discussion 59S-61S.
- 11) **Cardona X, Avila A, Castellanos P.** Venlafaxine-associated hepatitis.

- Ann Intern Med 2000;132:417.
- 12) **Horsmans Y, De Clercq M, Sempoux C.** Venlafaxine-associated hepatitis. *Ann Intern Med* 1999;130:944.
- 13) **Phillips BB, Digmann RR, Beck MG.** Hepatitis associated with low-dose venlafaxine for postmenopausal vasomotor symptoms. *Ann Pharmacother* 2006;40:323-327.
- 14) **Pradeep RJ, Victor G, Iby N, Kurpad SS, Galgali RB, Srinivasan K.** Venlafaxine induced hepatitis. *J Assoc Physicians India* 2004;52:340.
- 15) **Sencan I, Sahin I, Ozcetin A.** Low-dose venlafaxine-associated liver toxicity in chronic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2004;38:352-353.
- 16) **Detry O, Delwaide J, De Roover A, Hans MF, Delbouille MH, Monard J, et al.** Fulminant hepatic failure induced by venlafaxine and trazodone therapy: a case report. *Transplant Proc* 2009;41:3435-3436.
- 17) **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al.** Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954.
- 18) **Lee WM.** Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003;23:217-226.
- 19) **Temple RJ, Himmel MH.** Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA* 2002;287:2273-2275.
- 20) **Kaplowitz N.** Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;24:483-490.
- 21) **Chitturi S, Farrell GC.** Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1093-1099.
- 22) **Kaplowitz N.** Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308-310.
- 23) **Lee WM.** Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
- 24) **Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI.** Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007;13:329-340.
- 25) **Danan G, Benichou C.** Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-1330.
- 26) **Kim DJ.** The assessment of toxic liver injury. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:5-14.
- 27) **Sadock BJ, Sadock VA.** Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.2781-2788.
- 28) **Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I.** Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16:3041-3053.
- 29) **Ereshefsky L, Dugan D.** Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000;12 Suppl 1:30-44.
- 30) **Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, et al.** CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:493-502.
- 31) **Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, et al.** Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:39-43.
- 32) **Puozzo C, Panconi E, Deprez D.** Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17 Suppl 1:S25-S35.
- 33) **Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, et al.** Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:170-177.
- 34) **Vuppalanchi R, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky H, Saxena R, et al.** Duloxetine hepatotoxicity: a case-series from the drug-induced liver injury network. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1174-1183. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04449.x.