

HMG-CoA 還原酶抑制劑引起的肌病變

唐正乾*,** 周立平** 蔡東榮**

新樓醫院 *藥劑科 **心臟內科 ***高雄醫學大學 藥學研究所

摘 要

HMG- CoA 還原酶抑制劑 (statin)，是目前臨床最常使用且最有效的降血脂藥物，藉由抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞 LDL-接受器數量與活性，有效的降低血漿總膽固醇及 LDL-C 濃度。一般而言，服用 statins 都有良好的耐受性與安全性，但仍可能發生藥品不良反應。其中以肌毒性最被大眾所注意，包括肌病變 (肌肉疼痛或無力) 或致命的橫紋肌溶解症，尤其當併服一些交互作用藥品 gemfibrozil 及 CYP3A4 抑制藥物如 cyclosporin、erythromycin 等需特別注意。Statins 引起肌毒性的機轉並未完全明確，可能機轉為，mevalonate 及膽固醇的合成機轉被阻斷，降低肌纖維細胞膜的穩定性；ubiquinone 合成機轉也受到抑制，無法適時參與細胞能量供給與抗氧化保護作用，造成細胞的損傷；另一方面，G 蛋白質活性減低，造成各種酵素調控生理途徑被抑制，無法維持細胞穩定生長與減緩肌細胞凋亡。肌毒性隨著 statins 血中濃度而增高，影響的因素除了藥物分佈體積如，性別、身高體重；藥物代謝速率的因素如，年齡、肝、腎功能衰退及某些疾病如低甲狀腺素、糖尿病與身體衰弱等；另外也包括併服藥物交互作用的影響如，CYP 酵素抑制藥物，statins 的親脂/親水性，MRP2-介質 (multidrug resistance protein 2) 及肝臟葡萄糖醛酸反應被抑制等。臨床醫師給予病人處方 statin 這類藥物時，必須謹慎的檢視病人服用的所有藥物，避免可能發生的藥物交互作用，提供病患全方位的健康照護。

關鍵詞：HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG- CoA reductase inhibitor)

司他汀藥品 (Statin)

甲羧戊酸基 (Mevalonate)

輔酶 Q10 (Ubiquinone)

G 蛋白質 (GTP- binding regulatory protein)

橫紋肌溶解症(Rhabdomyolysis)

前言

HMG-CoA 還原酶抑制劑 1,2 (3-hydroxy-3-methyl- glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor,

statin)，藉由抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞 LDL-接受器數量與活性，有效的降低血漿總膽固醇及 LDL-C 濃度，對降低冠心症發生率及死亡率有正面的評價，是臨床最常使用且最有效的降血脂藥品。目前市面上使用的 statins 有五

種- lovastatin、pravastatin、simvastatin、fluvastatin 及 atorvastatin，另外有兩種新的藥品 rosuvastatin 及 pitavastatin 尚在進行最後階段的臨床試驗，不久將來即可上市。

一般而言，服用 statins 都有良好的耐受性與安全性，但仍可能發生藥品不良反應如 3，頭痛

(發生率 2~17%)、胃腸不適 (發生率 1~5%)、皮膚搔癢過敏 (發生率 1~4%)、肝臟機能異常 (通常調整劑量或停藥後可恢復)、肌病變 (myopathy，包括肌肉疼痛或無力，發生率 1~6%) 或致命的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis，發生率 <1%)，尤其當併服一些交互作用藥品如 gemfibrozil；CYP3A4 抑制藥物如，cyclosporin、

azole antifungals 及 erythromycin 等。根據台灣地區藥物不良反應 4 (adverse drug reaction, ADR) 通報中心統計 (1998~2002)，總數 41 例的 statin ADR 通報病例，其中肌毒性佔 43.9%；而國外報告肌毒性的比率則為 14~25% 5,6。由於比其他 statin 高出 21 倍的橫紋肌溶解症發生率 (每百萬處方數)，cerivastatin (Baycol R) 於 2001 年 8 月退出市場。

造成肌毒性的危險因子，包括一些藥物 (表一) 或非藥物 (表二) 特定的因素 6-8。美國心臟學會 (American College of Cardiology/ American Heart Association) 對於有關使用 statins 引起的肌毒性提出四個認知 9：肌病 (myopathy) - 所有與使用 statins 有關的肌肉不適感；肌痛 (myalgia) - 肌肉疼痛不適，但肌酸催化酶 (creatin kinase, CK) 值正常；肌炎 (myositis) - 肌肉疼痛不適，合併 CK 值上升；橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis) - 明顯的 CK 值上升 (>10 倍以上正常值極限 [upper limit of normal, ULN]，排除心肌梗塞 CK-MB fraction <5%)，且合併腎臟病變。然而美國藥物食品檢驗局 (FDA) 對橫紋肌溶解症的定義為 10，嚴重的肌肉組織崩解且導致 CK 值飆升至 10,000U/L (正常值 17~149U/L) 以上，合併腎臟損傷或急性腎衰竭。

臨床上，statins 有關的肌炎表現為，多發性肌炎 (polymyositis) 及肌崩解 (myolysis)。橫紋肌溶解症為嚴重的肌崩解，患者常可見到合併高氮血症 (azotemia) 與電解質異常 11-13，電解質異常包括因肌細胞損傷而釋出的鉀及磷酸離子濃度升高，隨後因鈣離子與破損的肌纖維蛋白及磷酸結合反應而導致的血鈣濃度降低；病患可能因高血鉀症、心律不整、腎衰竭及瀰漫性血管內凝集異常 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 而導致死亡。

肌毒性機轉

HMG-CoA 還原酶在肝臟催化 HMG-CoA 變成 mevalonate，而 mevalonate 為多種內生性物質(endogenous compounds) 的前驅物，參與細胞週期的生理功能如，蛋白質合成、細胞之間的信息傳遞 (signal transduction) 及細胞能量的新陳代謝 14, 15。Statins 引起肌毒性的機轉 (圖一) 並未完全明確，可能機轉為，抑制 HMG-CoA 還原酶造成膽固醇合成的前驅物 mevalonate 合成機轉被阻斷，導致肌纖維細胞膜的缺損，肌酸催化酶及肌血球素 (myoglobin) 從肌細胞組織釋出；

肌毒性的初期徵狀為肌肉疼痛、無力及倦怠感。若肌細胞膜缺損如持續擴大，後期橫紋肌溶解則有CK值飆升與肌蛋白尿 (myoglobinuria, myoglobin > 250 μ g/ml) 小便呈茶色或暗褐色；伴隨持續性發燒及造成腎臟損傷甚至腎衰竭。此一肌毒性機轉可由 squalene 合成酶抑制劑如，clofibrate 與 niacin 抑制 cholesterol 合成而引起肌病變的研究結果得到證實 16, 17。

輔酶 q10 (coenzyme q10, CoQ10, ubi-quinone) 18,19 在一些需高能量作工及新陳代謝的組織如，心臟、腎臟與肌肉組織，參與粒線體膜電子傳遞及氧化磷酸化作用步驟的重要介質，尤其心臟或肌肉組織需要額外能量時，CoQ10 能適時的參與能量供給，脂溶性 CoQ10 同時也具有抗氧化作用之特性。肌毒性的另一可能機轉為，mevalonate 生合成機轉被阻斷，同時使 CoQ10 合成機轉也受到抑制，當存於粒線體內的能量產生共同因子-CoQ10 消耗殆盡後，無法適時的參與細胞能量供給與抗氧化保護作用，會造成這些器官組織的損傷。Lovastatin 20 被證實會降低約 33% 的心肌含 CoQ10 濃度；另一研究顯示 21，連續四週每天 simvastatin 20mg，血中 CoQ10 平均降低 32%。在鬱血性心臟衰竭病變的研究，可發現患者 CoQ10 濃度普遍偏低，當給予補充 CoQ10 治療後，可由心電圖觀察到心肌功能明顯改善的變化。因此高血脂病患在 statins 治療期間補充適量的 CoQ10，對改善心肌病變是有其正面意義 22。

Alfred G. Gilman 與 Martin Rodbell 發現 G 蛋白質 (guanosine triphosphate [GTP]-binding regulatory proteins, 鳥糞嘌呤核三磷酸調控蛋白)，在細胞內之訊號傳導過程中所扮演的角色，獲得 1994 年諾貝爾醫學獎 23。G 蛋白質是細胞膜上周邊蛋白 (peripheral protein) 的其中一種，參與細胞訊號傳遞 (signal transduction)，即 G 蛋白質接受血液中各種荷爾蒙 (1 級信使, 1st messenger) 的訊號後，按不同訊息需求，再經由 2 級信使 (如：cAMP, Ca⁺⁺, IP₃ [Inositol 1, 4, 5- triphosphate, 肌醇三磷酸]) 等，分別進行各種酵素調控生理途徑 (cascade)，維持細胞穩定生長與減緩細胞凋亡 24, 25。

在生合成過程中，farnesyl 及 geranylgeranyl pyrophosphate 經由 prenylation 可以活化特定的 G 蛋白質如，Ras、Rac 及 Rho 等，分別進行各種生理途徑，維持肌細胞穩定生長與減緩細胞凋亡。在 pravastatin 及 lovastatin 引起肌病變的研究中發現 26，補充 farnesyl 或 geranylgeranyl pyrophosphate 可有效的改善肌病變，而給予 cholesterol 卻無明顯效果。在另一項 27 比較因運動或因 statins 引起肌病變病人的研究，兩者同時補充 farnesyl 或 geranylgeranyl pyrophosphate，可發現因 statins 引起肌病變的病人，有較明顯的症狀改善情形。另一個研究發現 28，atorvastatin、lovastatin 及 simvastatin 在血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 會產生依隨劑量增加的細胞凋亡，此凋亡作用藉由減緩 VSMCs 的增生，而減少動脈粥樣硬化斑塊 (plaque) 的形成；然而在骨骼肌細胞所引起的凋亡作用增加，卻會造成肌細胞的傷害 26,28。肌毒性的另一可能的機轉為，statin 藉由抑制某些 G 蛋白質的活性，增加細胞凋亡而造成肌細胞的傷害。

Statins-肌毒性的比較

肌毒性隨著 statins 血中濃度而增高，影響的因素除了藥物分佈體積如，年齡、性別、身高體重；藥物代謝速率的降低如，肝、腎功能衰退及某些疾病如低甲狀腺素、糖尿病與身體衰弱等；同時也包括病人併服藥物的交互作用影響。

台灣地區 ADR 通報中心統計 (1998~2002) 4，總數 41 例的 statins 不良反應通報病例，其中女性多於男性 (23:16)；30-50 歲有 4 例 (10%)，50-70 歲有 23 例 (56%)，71-90 歲有 10 例(24%)。造成不良反應的 statin 藥品包括，atorvastatin 16 例 (39%)，simvastatin 15 例 (37%)，fluvastatin 5 例 (12%)，lovastatin 3 例 (7%)，pravastatin 2 例 (5%)。在通報的 ADR 病例中，肌毒性病例有 18 例，其中 6 例 (33.3%) 為橫紋肌溶解症。

據美國 FDA 藥品不良反應通報系統 (AERS) 的統計 (Jan.1990~ Mar. 2002) 10,26，因 statins 引起的橫紋肌溶解症通報病例有 3,339 位，依年齡層分 50-75 歲有 51% 佔最多，其次 75 歲以上有 17.4%，最後 30-50 歲佔 7.2%；通報的 statin 藥品包括，cerivastatin 56.9%，simvastatin 18.3%，atorvastatin 11.5%，pravastatin 7.3%，lovastatin 4.4%，fluvastatin 1.6%。

依 AERS 分析 26，有 58% 的通報病例為併服其他藥物而引起，包括 fibrates (38%)，digoxin (5%)，cyclosporine (4%)，warfarin (4%)，macrolide antibiotics (3%)，mibefradil (2%) 及 azole antifungals (1%)；這些藥物大多是肝臟 CYP450 (CYP3A4, CYP2C9 及 CYP2D6) 抑制藥物。CYP3A4 抑制藥物如，葡萄柚汁、azole antifungals、corticosteroids、macrolide antibiotics、immunosuppressants、protease inhibitors 及 SSRIs，會增加 simvastatin、lovastatin、atorvastatin 及 fluvastatin 的血中濃度。CYP2C9 抑制藥品如，warfarin、amiodarone、diazepam、cimetidine、omeprazole 及 tricyclic antidepressants 會與 fluvastatin 交互作用。CYP2D6 抑制藥物如，some antiarrhythmics、some β -blockers、neuroleptics、opioids 及 antidepressants 會增加 simvastatin、lovastatin 及 fluvastatin 的血中濃度。另外 pravastatin 在肝臟的主要代謝途徑不經由 CYP450 酵素而是 sulfation，但仍有為數相當的通報病例，值得注意。

除了 CYP 酵素抑制藥物影響 statins 的血中濃度外，statins 進入骨骼肌細胞的濃度包括主動運輸與被動運輸作用。被動運輸能力隨藥品脂溶性增加，cerivastatin 是所有 statin 藥品脂溶性最高的，其他依序為 simvastatin、lovastatin、atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin 及 pravastatin；理論上，親水性的 pravastatin 應有較小的肌毒性。最近發現，親水性藥品的排除也需經由 multidrug resistance protein 2 (MRP2) 29 的中介才能離開細胞，此現象可由 pravastatin 併用 CYP3A4 抑制劑 cyclosporin 引起肌毒性的病例發現，由於 cyclosporin 亦同時競爭 MRP2，而導致 pravastatin 經由 MRP2 排除速率被抑制，造成 pravastatin 肌毒性發生。

Statins 併用 gemfibrozil 常造成肌毒性，但 gemfibrozil 並非經由 CYP450 代謝，最近的研究發現 30,31，一些活性 acid-form statins 如，cerivastatin、atorvastatin 及 simvastatin 在肝臟首先快速的進行葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation)，形成不

穩定的葡萄糖醛酸化合物，隨後才被 CYP450 代謝，gemfibrozil 抑制葡萄糖醛酸反應，使得這些 statins 的濃度增高，尤其以 cerivastatin 最明顯。

結語

Statins 在肝臟細胞，抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞 LDL-接受器數量與活性，有效的降低血漿總膽固醇及 LDL-C 濃度。在血管平滑肌細胞，藉由減少膽固醇及 LDL-C 對血管內皮組織傷害所產生的作用，減緩斑塊在血管壁上形成，及穩定動脈粥樣硬化斑塊的作用。在骨骼肌細胞，因膽固醇的合成機轉被阻斷，降低肌纖維細胞膜的穩定性；ubiquinone 合成機轉也受到抑制，無法適時參與細胞能量供給與抗氧化保護作用；另一方面，G 蛋白質活性減低，造成各種酵素調控生理途徑被抑制，無法維持細胞穩定生長與減緩肌細胞凋亡，可能引起肌毒性。

肌毒性隨著 statins 血中濃度而增高，影響 statins 血中濃度如，藥物分佈體積改變、藥物代謝速率降低及併服藥物的影響。而併服藥物的交互作用包括，CYP 酵素抑制藥物，statin 的親脂/親水性，MRP2-介質及肝臟葡萄糖醛酸反應等。臨床醫師給予病人處方 statins 這類藥品時，必須謹慎的檢視病人服用的所有藥物，是否有可能發生藥物交互作用，尤其是老年病患更需小心，因為依照統計有一半以上的藥品不良反應，發生在這一族群中。

參考文獻

- 1.唐正乾，蔡東榮，王博仁，王德予。綜論 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (Statins)。內科學誌 2003; 14: 49-57.
- 2.Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. Arch Intern Med 2001; 161: 361-6.
- 3.AHFS Drug information. American society of hospital pharmacists 2003; 1603-31.
- 4.林美淑，連玉婷，張念中，陳燕惠。ADR 通報之藥品分析- statins 類藥物。全國藥物不良反應通報中心，藥物安全簡訊 2003; 2: 9-12.
- 5.Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. Med J 2001; 175: 486-9.
- 6.Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Safety 2000; 22: 441-57.
- 7.White CM. HMG CoA reductase inhibitor-induced muscle toxicity: risks, monitoring, and management. Formulary 2002; 37: 588-95.
- 8.Viswewaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. Crit Care Clin 1999; 15: 415-28.
- 9.Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/ AHA/ NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 567-72
- 10.Transcripts of the joint meeting of the nonprescription drugs advisory committee and the endocrinologic and metabolic advisory committee, July 13 and 14, 2000. Available at <http://www.fda.gov/ochrms/dockets/ac/cder00.htm>. Accessed Dec., 2002.
- 11.Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. BMJ 2003; 327: 115-6.

12. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 358-9.
13. Deslypere JP, Vermeulen A. Rhabdomyolysis and simvastatin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 342.
14. Olsson AG. A new statin: a new standard. *Clin Cardiol* 2001; 24: 18-23.
15. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
16. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ* 1999; 161: 1281-6.
17. Charavi AG, Diamond JA, Smith DA, Phillips RA. Niacin-induced myopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 841-2.
18. Raj SR, Weisel RD, Verma S. Coenzyme Q10 and congestive heart failure: what is the verdict? *Can J Cardiol* 2002; 18: 1054-8.
19. Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. *Biofactors* 1999; 9: 285-9.
20. Desager JP, Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharm* 1996; 57: 348-71.
21. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoprotein and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-4.
22. Whitaker JM. Petition to change the labeling for all statin drugs to recommend use of 100 to 200mg per day of supplemental Co-enzyme Q10 to reduce the risk of statin-induced myopathies (including cardiomyopathy and congestive heart failure). Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/> Accessed May, 2003.
23. Tonse NKR. The Nobel chronicles. *Lancet* 2000, 355: 2259.
24. Coleman M L, Olson M F. Rho GTPase signalling pathways in the morphological changes associated with apoptosis. *Cell Death Differ* 2002; 9: 493-504.
25. Livingston DM, Shivdasani R. Toward mechanism-based cancer care. *JAMA* 2001; 285: 588-93.
26. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-90.
27. Widegren U, Wretman C, Lionikas A, Hedin G, Henriksson J. Influence of exercise intensity on ERK / MAP kinase signaling in human skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2000; 441: 317-22.
28. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490-50.
29. Flen MJ, Zaman GJ, van der Valk P, et al. Tissue distribution of the multidrug

resistance protein. Am J Pathol 1996; 148: 1237-47.

30. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos 2002; 30: 505-12.

31. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301: 1042-51.

表一：引起肌毒性的常見藥物

藥物	作用機轉
Opiates, alcohol, benzodiazepines, Barbiturates, chloral hydrate	腔隙症候群 (compartment syndrome)- 長期知覺麻痺引起末梢缺血
Thiazide and loop diuretics, laxatives	低血鉀
Phenothiazines, butyrophenones, Diphenhydramine, cocaine, halothane, Succinylcholine, anticholinergics	惡性高熱
Penicillamine, phenytoin, phenylbutazone, Quinidine	多發性肌炎
Fibric acid derivatives and statins	多重因子/未確定原因

表二：引起肌毒性的非藥物因素

	Diseases / disorders
肌肉壓迫	Coma, unconsciousness resulting from falls/ trauma
持續性痙攣/大發作	Seizure disorders, febrile seizures
感染/敗血症	Bacterial or viral
末梢缺血	Embolism, post-aortic aneurism repair, tourniquet placement
外傷	Motor vehicle accident, cardiopulmonary resuscitation
發炎	Polymyositis, vasculitis, dermatomyositis, vasculitis from systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis
全身性酸中毒	Lactic acidosis, diabetic ketoacidosis, metabolic acidosis
酵素不全/機能障礙	Myophosphorylase deficiency, carnitine palmitoyl transferase deficiency, NADH-coenzyme Q transferase deficiency, hypokalemia, hyponatremia, hypophosphotemia

圖一：Statin 引起的肌病變可能機轉為，抑制 HMG-CoA 還原酶，造成 mevalonate 及膽固醇的合成機轉被阻斷，降低肌纖維細胞膜的穩定性；ubiquinone 合成機轉也受到抑制，無法適時參與細胞能量供給與抗氧化保護作用，造成細胞的損傷；另一方面，G 蛋白質活性減低，造成各種酵素調控生理途徑被抑制，無法維持細胞穩定生長與減緩肌細胞凋亡。

HMG- CoA Reductase Inhibitors-Associated Myopathy

Chang- Chen Tang*, ***, Li- Pin Chou**, and Tong- Rong Tsai***

*Pharmacy, **Cardiology, Sin- Lau Christian Hospital, Tainan, Taiwan;

***Graduate Institute of Pharmaceutical Sciences,

Kaohsiung Medical University, Taiwan

HMG- CoA reductase inhibitors, categorized as statins, are the most efficient drugs for the treatment of hypercholesterolemia. Statins inhibit endogenous cholesterol synthesis in the liver and increase the expression of LDL-receptors, resulting in an increase in up-regulated catabolism of plasma LDL-C. Although the commonly short-and long-term uses of statins can be well tolerated and considered relatively safe, they can also cause liver dysfunction, myopathy and potentially fatal rhabdomyolysis. Increased risk of rhabdomyolysis has been reported in statin use combined with other fibric acid derivatives, such as gemfibrozil and CYP3A4 inhibitors, e.g., cyclosporin, and erythromycin. The mechanisms of statin-induced muscle toxicity are little known. One theory maintains that blocking cholesterol synthesis reduces the cholesterol content of skeletal muscle cell membranes, making them unstable. Two other theories maintain that reduced levels of isoprenoids, such as ubiquinone, or GTP-binding regulatory proteins are responsible for muscle toxicity. The risk of muscle toxicity with statins increases with serum concentrations of the medications. Factors affecting the volume of distribution, such body size, sex, as well as factors reducing drug metabolism, such as age, renal and hepatic function and some metabolic disorders, such as hypothyroidism, debilitation, and diabetes, alter the risk of muscle toxicity. Concomitant medications also affect the muscle toxicity risk by statin catabolism. Recently, such drug interactions are generally attributed to effects on the CYP450 system, multidrug resistance protein 2 (MRP2), and hepatic glucuronidation pathway. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 257- 263)