

فارماکوژنتیک

و درمان سرطان

کرد آوندگان

دکتر سید محمد حسین قادیان

عضو هیئت علمی گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ساناز طبرستانی

گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



انتشارات جعفری
ناشر کتب علوم پزشکی

www.jafaripub.com

سرشناسه	: قادریان، سیدمحمدحسین، ۱۳۴۶ -
عنوان و نام بدیوار	: فارماکوزنتیک و درمان سرطان / سیدمحمدحسین قادریان، سناز طبرستانی.
مشخصات نشر	: تهران: جعفری، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۳۱۸ ص: مصور (بخشی رنگی)، جدول، نمودار.
شابک	: 978-600-322-048-5
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
موضوع	: فارماکوزنتیک
موضوع	: سرطان -- جنبه‌های مولکولی
موضوع	: سرطان -- زن درمانی
موضوع	: سرطان -- شیمی درمانی
شماره افزوده	: طبرستانی، سناز، ۱۳۵۵ -
رده بندی کنگره	: ۳۰۱/۳RM / ۲ / ۱۳۹۳
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۲۴۲۸۲۰۲

کلیه حقوق برای ناشر محفوظ و هرگونه تکثیر به هر شکل بدون اجازه ناشر ممنوع بوده و پیگرد قانونی دارد.

فارماکوزنتیک و درمان سرطان

نام کتاب:	فارماکوزنتیک و درمان سرطان
مؤلفین:	سید محمد حسین قادریان - دکتر سناز طبرستانی
نویت چاپ:	اول / ۱۳۹۳
ناشر:	انتشارات جعفری
صفحه‌آرا:	محمد ایمانی
چاپ و صحافی:	ستایش
شمارگان:	۱۰۰۰ نسخه
شابک:	۹۷۸-۶۰۰-۳۲۲-۰۴۸-۵
قیمت:	۱۸۳۰۰۰ ریال

انتشارات جعفری

فروشگاه: تهران، خیابان انقلاب، بین ۱۲ فروردین و فخررازی، روبروی پاساژ ظریفی
پلاک ۳۸۳

فروشگاه: ۴۹ ۳۱ ۵۴

دفترپخش: ۶۶۴۹۹۲۱۴

همراه: ۰۹۱۲۴۲۲۰۸۸۵ (جعفری)

www.jafaripub.com

Email: info@jafaripub.com

برای عضویت در گروه مشترکین نام خود
را به شماره ۰۹۱۹۹۹۰۰۲۸۲ پیامک کنید

فهرست

مقدمه	۵
بخش اول: ارتباط فارماکوژنتیک با فارماکوکینتیک	۱۱
فصل اول: فارماکوکینتیک و فارماکوژنتیک در متابولیسم داروها: نقش آنزیمهای فاز یک	۱۳
فصل دوم: فارماکوژنتیک آنزیمهای متابولیزه کننده داروی فاز دو	۴۹
فصل سوم: فارماکوژنتیک ناقلهای دارویی	۶۱
بخش دوم: فارماکوژنتیک در درمان سرطان	۸۱
فصل چهارم: اصول درمان دارویی سرطان	۸۳
فصل پنجم: سرطان پستان	۸۹
فصل ششم: سرطان مری و معده	۱۲۹
فصل هفتم: سرطان کبد و کولون	۱۴۳
فصل هشتم: سرطان پانکراس	۱۶۵
فصل نهم: سرطان ریه	۱۷۹
فصل دهم: سرطان مغز	۱۹۳
فصل یازدهم: سرطان کلیه و مثانه	۲۱۹
فصل دوازدهم: سرطان پروستات	۲۳۵
فصل سیزدهم: سرطان خون	۲۴۹
فصل چهاردهم: سرطان کودکان	۲۶۵
بخش سوم: فارماکوژنتیک در جامعه	۲۸۳
فصل پانزدهم: اخلاق در فارماکوژنتیک	۲۸۵
فصل شانزدهم: فارماکوژنتیک و مسائل قانونی	۲۹۵
فصل هفدهم: فارماکوژنتیک در صنعت داروسازی	۳۰۵

پیش‌گفتار

در هزاره جدید، روند توسعه علوم و فنون بسیار پیشرفت نموده است، زیر شاخه‌های این علوم نیز متنوع، متکثر و دامنه‌های علمی آنها روز افزون شده است؛ لذا لزوم دسته‌بندی و کاربردی نمودن این علوم بیش از پیش احساس می‌شود. این اولویت‌بندی و دسته‌بندی بر اساس کاربردهای این علوم در صحنه پزشکی، اجتماعی و نیز توسعه زیرساخت‌های گسترش هر یک از این علوم می‌باشد. برای نیل به این اهداف، جهت‌گیری تحقیقات خود از بستر توصیف هر یک از این کاربردها حاصل می‌آید.

فارماکوژنتیک و درمان فردی شده، حوزه جدیدی است که ممکن است در دهه‌های آینده پیامدهای بالینی مهمی داشته باشد. این کتاب ارزش تست‌های ژنتیکی را ارزیابی می‌کند که اطلاعات ژنتیکی (فارماکوژنتیک) را جهت پیش‌بینی احتمال پاسخ دارو (اثر بخشی) یا احتمال عوارض جانبی شدید در اثر داروی مورد نظر به کار می‌گیرند. این کتاب بر داروهایی که در درمان سرطان استفاده می‌شوند، تمرکز می‌کند و مفاهیمی در ارتباط با درمان سرطان، فارماکولوژی بالینی و فارماکوژنتیک مطرح می‌شود. در فصل‌های انتهایی کتاب به مسائل اخلاقی و اقتصادی مرتبط با فارماکوژنتیک اشاره می‌شود. مخاطبان این کتاب، متخصصین ژنتیک، آنکولوژی، جراحی سرطان، فارماکوژی و بیولوژی سلولی مولکولی هستند.

در پایان لازم می‌دانیم از تمام عزیزانی که نهایت بزرگواری وقت گرانبه‌ای خود را در اختیارمان قرار دادند تا این مجموعه شایسته علاقه‌مندان و دانش پژوهان متخصص عزیز باشد، تشکر و قدردانی کنیم. امیدواریم بدین وسیله گامی در جهت ارتقا سطح علمی محققان و متخصصان به دانش ژنتیک برداشته باشیم.

سید محمد حسین قادریان

ساناز طبیرستانی

مقدمه

گوناگونی بین فردی در پاسخ‌های دارویی یک واقعیت بالینی محسوب می‌شود و مدتهاست که توسط پزشکان شناخته شده است. اساس پزشکی فردی^۱ طراحی رژیم درمانی برای یک فرد براساس ویژگی‌های خاص او است. شناخت روزافزون ما از علل و پیچیدگی‌های این گوناگونی امکان دستیابی به پزشکی فردی جامع را فراهم نموده است و برپایه آن می‌توان با درنظر گرفتن همه فاکتورهای موثر، درمان مناسب با دوز مناسب را برای هر بیمار تجویز نمود.

اگرچه داروهایی که در بازار وجود دارند، براساس دوز استاندارد تجویز می‌شوند که با پروفایل‌های اثربخشی و امنیت دارو در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده مرتبط است، این کارآزمایی‌ها همیشه نمایانگر وضعیت بالینی خاص موردنظر نیستند. درحقیقت، بیمار براساس میزان پاسخ به درمان با یکدیگر بسیار متفاوت هستند؛ درحالی که برخی ممکن است از درمان دارویی سود ببرند، کسی دیگر ممکن است به دارو پاسخ ندهند و در گروهی دیگر ممکن است عوارض جانبی دارو ظاهر شود. بنابراین با فاکتورهای، را که منجر به نتایج درمانی متفاوت در بیماران می‌شوند و چگونگی برهم کنش‌های آنها با یکدیگر را، شناسایی که جدول ۱ خلاصه‌ای از فاکتورهای موثر در گوناگونی پاسخ‌های درمانی را نشان می‌دهد.

مداوم بودن پیگیری درمان توسط بیمار - مصرف دارو، رعایت رژیم غذایی و تغییر سبک زندگی - مسئله مهمی است که دربرخی موارد نادیده گرفته می‌شود. بیمار پزشکان متوجه عدم پیگیری درمان توسط بیمار نمی‌شوند. این مساله ۳۳ تا ۶۹ درصد موارد بستری در بیمارستان را تشکیل می‌دهد و تنها در آمریکا ۱۰۰ میلیارد دلار در سال هزینه دربردارد [۱].

مداوم بودن پیگیری درمان توسط بیمار در کشورهای مختلف، به خصوص در بیماری‌های مزمن از همه کمتر است. به عنوان مثال، نتایج بررسی‌های انجام شده در آمریکای شمالی، انگلیس و کشورهای اروپای غربی نشان می‌دهد که علیرغم درمان دارویی، فقط در ۳۰ درصد بیماران سطح فشارخون در حد مورد نظر حفظ می‌شود. با استفاده از ظرفیتهای دارویی میکروچیپ‌های کامپیوتری جهت ثبت تاریخ و زمان مصرف دارو، محققان متوجه شدند نیمی از موارد "شکست" در دستیابی به سطح فشارخون هدف مرتبط با الگوی ناهماهنگ مصرف دارو بوده که با الگوی تجویز شده توسط پزشک متفاوت بوده است [۲]. نکته جالب این است که خود بیماران متوجه این خطاها نمی‌شدند. در مطالعه مشابهی در هند، بیش از نیمی از بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم در مصرف رژیم درمانی هیپوگلیسمیک خوراکی مداوم نداشته‌اند [۳].

به وضوح مشخص است که مداوم بودن پیگیری درمان دارویی توسط بیمار یک چالش جهانی است [۴]. شناسایی فاکتورهای موثر در این مساله بسیار مهم است. جدول ۲ به برخی از عوامل پیش‌بینی کننده عدم پیگیری مصرف دارو توسط بیمار اشاره می‌کند.

سن عامل مهم دیگری در ارتباط با گوناگونی پاسخ به دارو است. تغییرات فیزیولوژیکی که با افزایش سن ایجاد می‌شود، برروی فارماکوکینتیک داروها (جذب، توزیع، متابولیسم و حذف دارو) تاثیر می‌گذارد. به طور کلی، پاسخ بیمار به دارو (فارماکودینامیک) بسته به سن بیمار ممکن است متفاوت باشد. به عنوان مثال، تغییراتی که با افزایش سن در دستگاه گوارش ایجاد می‌شود، می‌تواند برروی سرعت و میزان جذب دارو تاثیرگذار باشد [۵]. اسیدپتیه معده تا حدود سن ۳ سالگی به میزان بالغین نمی‌رسد و بنابراین جذب داروهای حساس به اسید مثل پنسیلین و آمپی‌سیلین در نوزادان بیشتر است [۶]. از سوی دیگر نوزادان ممکن است به دوز خوراکی بیشتری از داروهایی که اسیدهای ضعیفی هستند، مثل فنوباریتال، نیاز داشته باشند تا سطح پلاسمایی درمانی ایجاد شود [۵].

جدول یک، فاکتورهای موثر در گوناگونی پاسخ درمانی

مداوم بودن مصرف دارو توسط بیمار
سن بیمار
وضعیت بیماری
برهم کنش‌های دارو- دارو
برهم کنش‌های غذا- دارو
فرمولاسیون دارو
جنس
ژنتیک
آلوده کننده‌ها (سیگار،...)
حاملگی
نحیه تجویز دارو

پروفایل بیان آنزیم‌های بولیزه کننده دارو و ناقل‌های دارویی، که تعیین کننده‌های اصلی متابولیسم و توزیع دارو هستند، فاکتورهای مهمی هستند که در کودکان باید در نظر گرفته شوند [۵]. مورفین مثالی است که بر روی آن مطالعات زیادی انجام شده است. گلوکونیداسیون مورفین و کلیرانس آن با افزایش سن و تکامل عملکرد کبد و کلیه، مرتبط است [۷]. سرعت متوسط کلیرانس مورفین در یک مقایسه با نوزادان ۴ تا ۵ برابر بیشتر است [۸]، در حالی که سرعت گلوکونیداسیون در کبد بالغین در مقایسه با نوزادان ۳ تا ۶ ماهه سوم ۶ تا ۱۰ برابر بیشتر است [۹]. بیان آنزیم اصلی دخیل در گلوکونیداسیون مورفین، یوریدیل گلوکوزیل ترانسفراز (UGT2B7) حدود ۲ تا ۶ ماهگی به میزان بالغین می‌رسد [۱۰، ۱۱]. پروفایل بیان مشابهی در طی دوره رشد و تکامل برای ناقل‌های دارویی (مانند گلیکوپروتئین P) و سایر آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو مثل سیتوکروم P450 2D6 و A4 گزارش شده است.

جدول دو، فاکتورهای پیش بینی کننده کم یا بیش از حدی مصرف دارو توسط بیمار

بیماری بدون علامت
ناتوانی ذهنی
پیچیده بودن درمان
هزینه دارو
پیگیری نامناسب توسط پزشک
عدم اعتماد بیمار به روند درمان
بیماری روانپزشکی
عوارض جانبی دارو

به وضوح مشخص است که تعیین دوز دارو در کودکان براساس دوز بالغین مناسب نیست. با توجه به فاصله زیاد میان تعداد کارآزمایی‌های بالینی بالغین و کودکان، گروه‌هایی در سطح بین المللی در تلاش برای انجام کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت بالا در گروه کودکان هستند. هدف نهایی، بدست آوردن داده‌های خاص کودکان است تا بتوان از آنها جهت تشخیص

متناسب با سن و ایجاد پروتکل‌های درمانی خاص گروه کودکان استفاده کرد. به طور مشابه افراد مسن به میزان کمی در کارآزمایی‌های بالینی وارد می‌شوند و مشکلات مرتبط با زیاد بودن دوز دارو منجر به افزایش میزان عوارض جانبی دارو در این گروه می‌شود [۱۲]. فاکتورهایی مانند کاهش فعالیت آنزیم‌های متابولیزه کننده داروی کبدی و تغییرات عصبی ایجاد شده با افزایش سن ممکن است در تفاوت پاسخ‌های دارویی بین افراد مسن و جوان موثر باشند [۱۳].

متغیر مهم دیگری که باید در نظر گرفته شود، برهم کنش‌های دارو-دارو است. این برهم کنش‌ها بر روی میزان جذب، توزیع، بیوترانسفورماسیون و دفع دارو تاثیر می‌گذارند و در فعالیت و اثربخشی دارو مهم هستند. برخی مواقع برهم کنش‌های دارویی عمدتاً مفید هستند، مانند مهار ناقل‌های خروج دارو در سد خونی- مغزی توسط یک دارو، تا داروی دیگر بتواند به هدف دسترسی پیدا کند. با این حال در اغلب موارد برهم کنش‌های دارویی ناخواسته و نامطلوب هستند و می‌توانند منجر به نتایج بالینی نادرستی مانند دفع پیوند شوند [۱۴]. حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد داروها سوسترای آنزیم‌های متابولیزه کننده سیتوکروم P450 (CYP) 2C9, 3A4 و 2D6 هستند. بنابراین شناخت داروهایی که توسط مسیر سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند و چگونگی عملکرد این مسیر، روش مهمی جهت پیش بینی مشکلات احتمالی تجویز همزمان برخی داروها به شمار می‌آید [۱۵]. برهم کنش‌های دارویی که بر فعالیت ناقل‌های دارویی تاثیر می‌گذارند، که ورود داروها به سلول و خروج آنها از سلول را تنظیم می‌کنند، ممکن است به شرح بالینی مهمی منتهی شوند. همپوشانی کاملی (از نظر سوسترها و تنظیم کننده‌ها) میان CYP3A و ناقل خروج داروی P-gp که به شرح وسیع بیان می‌شود، وجود دارد [۱۶]. توجه به این مساله مهم است که سوسترهای CYP3A فقط محدود به دارو نیستند و محصولات غذایی را هم شامل می‌شوند. نمونه کلاسیک برهم کنش غذا-دارو مربوط به فلودیپین^۱ و آب گریپ فروت است که به علت اثر مهاري آب گریپ فروت بر روی CYP3A4 باعث افزایش قابل توجه غلظت پلاسمایی فلودیپین می‌شود [۱۷]. این مساله سیگار و مواجهه با آلوده کننده‌ها، مانند مواجهه شغلی با حشره کش‌ها، به علت تحریک آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو ممکن است بر روی فارماکولوژی دارو تاثیر بگذارد.

بیماری یا پاتولوژی زمینه‌ای نیازمند توجه ویژه است، چون ممکن است لازم شود دوز دارو تنظیم شود. به عنوان مثال عملکرد مختل کلیه ممکن است منجر به سمیت داروهایی مانند دی‌دی‌پی شود که عمدتاً وابسته به کلیرانس کلیوی هستند [۱۸]. از سوی دیگر گوناگونی در فرمولاسیون‌های دارو و فرایندهای متابولیک می‌تواند بر روی سرعت ورود دارو به بدن تاثیر بگذارد. به عنوان مثال پروفایل فارماکوکینتیک داروهای آهسته رهش^۲ با داروهای با نیمه عمر کوتاه متفاوت است. نحوه تجویز دارو، از راه دستگاه گوارش (خوراکی یا شیاف) یا از راه غیر از دستگاه گوارش (وریدی، عضلانی، استنشاقی، داخل جلدی، زیرجلدی، زیرزبانی یا موضعی) می‌تواند بر روی غلظت سیستمیک دارو و متابولیت‌های آن تاثیر بگذارد. تفاوت‌های جنسی هم بر روی فارماکوکینتیک دارو موثر است، به عنوان نمونه می‌توان به تفاوت جذب و متابولیسم لانی به علت تفاوت بودن جریان خون در عضلات دو جنس اشاره کرد. تغییرات فیزیولوژیک در طی حاملگی^۳ طور قابل توجهی کینتیک دارو و پاسخ درمانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تغییرات قلبی-عروقی به ویژه شدید هستند، از جمله افزایش ۳۰ تا ۵۰ درصدی برون ده قلبی مادر، افزایش ۵۰ درصدی حجم خون، افزایش جریان خون به رحم و کلیه و افزایش ضربان قلب در حالت استراحت [۱۹]. افزایش فیلتراسیون کلیوی و انتقال فعال دارو بر فارماکوکینتیک داروهایی که کلیرانس کلیوی دارند، مثل آموکسی سیلین و دیگوکسین، اثر می‌گذارد.

1. P-efflux transporter
2. felodipine
3. extended-release

ژنوتیپ بیمار عامل مهمی در گوناگونی پاسخ‌های دارویی است. متأسفانه بیشتر پزشکان پیش از تجویز دارو اطلاعاتی درباره ژنوتیپ بیماران ندارند. توجه به این نکته مهم است که گوناگونی ژنتیکی در تعامل با سایر متغیرهایی است که بر روی پاسخ دارویی اثر می‌گذارند.

فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک از اطلاعات ژنتیکی برای پیش بینی فعالیت دارو در بدن و پاسخ‌های دارویی استفاده می‌کنند. درحالی که مطالعات فارماکوژنتیک به طور سنتی یک ژن یا چندین ژن دخیل در مسیر انتقال و اثر دارو را مورد بررسی قرار می‌دهند، مطالعات فارماکوژنومیک به طور وسیعتر کل ژنوم یا بخش قابل توجهی از آن را بررسی می‌کنند. با این حال در بیشتر موارد این دو واژه به صورت جایگزین استفاده می‌شوند.

پیشرفت‌های سریع در بیولوژی مولکولی منجر به رویکرد جدید گذر از مطالعات تک ژنی و بررسی مارکرهای ژنتیکی در سطح کل مساحت متابولیسم و عملکرد دارو شده است. مطالعات زیادی بر روی پلی‌مورفیسم‌های آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو و اثرات فارماکوژنتیکی آنها انجام شده است. عمده تمرکز محققان در حال حاضر بر روی شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ناقل‌های دارویی و گه‌گاه‌ها به حذف و تعیین اثرات سینرژیک گوناگونی‌های کل مسیر انتقال و اثر دارو است. رویکرد دیگر تعیین ارتباط لوکوس‌های سطح کل ژنوم با وضعیت‌های مختلف سلامت و بیماری (GWAS) است که می‌تواند بیشتر از یک میلیون SNP را ارزیابی کند. این تکنیک در طی دهه گذشته منجر به پیدا کردن بیش از ۸۰۰ ارتباط SNP-ویژگی فنوتیپی در مورد بیماری‌های شایع شده است [۲۰]. با این حال مطالعات GWAS معمولاً بر روی افراد با نژاد اروپایی انجام شده است و بیشتر SNP microarray‌های قابل دسترس موجود نمی‌توانند گوناگونی‌های نژادهای غیراروپایی را شناسایی کنند. به علاوه گوناگونی‌های نادرتر ممکن است از این روش شناسایی نشوند. بنابراین روش دیگر کاملتر و جالبتر، تعیین توالی کل اگزوم^۱ یا تعیین توالی کل ژنوم^۲ است.

با کاهش روزافزون هزینه تعیین توالی کل ژنوم، در طی ۱۰ تا ۱۵ سال آینده این تکنیک به صورت روتین در دسترس خواهد بود و اطلاعات بالینی مفیدی در مورد خطر ابتلا به بیماری‌ها و فارماکوژنتیک فراهم خواهد کرد [۲۱]. این اطلاعات به شناسایی گوناگونی‌های جدید کمک خواهند کرد و شناخت ما را از بیماری‌ها و پاسخ‌های دارویی دگرگون خواهند ساخت، اگرچه چالش‌های فراوانی در پیش خواهد بود [۲۲، ۲۳]. برخلاف رویکرد پلی‌مورفیسم‌های سطح کل ژنوم، مطالعات فارماکوژنتیک اولیه که "از فنوتیپ به ژنوتیپ" بود و اثرات پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی را ارزیابی می‌کرد، تأثیرات عملکردی بیشتر گوناگونی‌هایی که از تعیین توالی کل ژنوم بدست می‌آیند، نامشخص است. از سوی دیگر جمع‌آوری دست‌های مختلف داده از بیماران که فنوتیپ آنها به دقت تعیین شده است، به افزایش آگاهی ما از اهمیت بالینی این گوناگونی‌ها کمک خواهد کرد و در نهایت شناخت ما را از وضعیت‌های مختلف پزشکی افزایش خواهد داد. به علاوه، بیماری که کل ژنوم و تعیین توالی می‌شود باید از این مسأله آگاه شود که معنی بیشتر اطلاعاتی که از توالی ژنوم او بدست می‌آید، در حال حاضر مشخص نیست و با پیشرفت سریع سطح اطلاعات، تفسیر داده‌های ژنومی ممکن است در طول زمان تغییر کند. وجود پایگاه‌های اطلاعاتی برای افزایش آگاهی بیماران و پزشکان بسیار کمک کننده خواهد بود؛ نمونه آن پایگاه اطلاعاتی دانش فارماکوژنتیک (PharmGKB) است که توسط انستیتو ملی بهداشت و انستیتو ملی علوم پزشکی عمومی آمریکا حمایت می‌شود [۲۴-۲۵].

1. genome-wide association studies
2. whole exome sequencing
3. whole genome sequencing
4. Pharmacogenetic Knowledge Database

به طور سنتی علم ژنتیک پزشکی به مطالعه بیماری‌های نادر تک ژنی و کروموزومی در سومین سطح مراقبت بهداشتی می‌پرداخت. با پیشرفت‌های صورت گرفته در فارماکوژنومیک و مشخص شدن تأثیرات متعدد ژنوم در بیماری‌های کمپلکس و شایع، اطلاعات ژنومی در خط اول مراقبت‌های پزشکی، به خصوص در مورد سرطان‌های مختلف، قرار می‌گیرند [۲۶].

منابع:

1. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-97.
2. Stephenson, J., *Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures"*. JAMA, 1999. **282**(4): p. 313-4.
3. Sultana, G., et al., *Drug utilization of oral hypoglycemic agents in a university teaching hospital in India*. J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(3): p. 267-77.
4. Wong, M.C., J.Y. Jiang, and S.M. Griffiths, *Factors associated with antihypertensive drug compliance in 83,884 Chinese patients: a cohort study*. J Epidemiol Community Health, 2010. **64**(10): p. 895-901.
5. Kearns, G.L., et al., *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1117-6.
6. Koren, G., *Therapeutic drug monitoring principles in the neonate*. National Academy of CLinical Biochemistry. Clin Chem, 1997. **43**(1): p. 22-7.
7. Assael, B.M., *Pharmacokinetics and drug disposition during postnatal development*. Pharmacol Ther, 1982. **18**(2): p. 159-97.
8. Choonara, I.A., et al., *Morphine metabolism in children*. Br J Clin Pharmacol, 1989. **28**(5): p. 599-604.
9. Pacifici, G.M., et al., *Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver*. Eur J Clin Pharmacol, 1982. **22**(6): p. 553-8.
10. Coffman, B.L., et al., *Human UGT2B₇ catalyzes morphine glucuronidation*. Drug Metab Dispos, 1997. **25**(1): p. 1-4.
11. de Wildt, S.N., et al., *Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects*. Clin Pharmacokinet, 1999. **36**(6): p. 439-52.
12. Barnett, S.R., *Polypnea and perioperative medications in the elderly*. Anesthesiol Clin, 2009. **27**(3): p. 37-82, table of contents.
13. Pollock, B., C. Forsberg, and R. Bies, *The critical role of clinical pharmacology in geriatric psychopharmacology*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **85** (1): p. 89-93.
14. 14. Emond, G., et al., *Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine*. Ann Pharmacother, 2000. **34**(9): p. 1013-6.
15. Wilkinson, G.R., *Drug metabolism and variability among patients in drug response*. N Engl J Med, 2005. **352**(21): p. 2211-21.
16. Salphati, L. and L.Z. Benet, *Modulation of P-glycoprotein expression by cytochrome P450 3A inducers in male and female rat livers*. Biochem Pharmacol, 1998. **55**(4): p. 387-95.
17. Bailey, D.G., et al., *Grapefruit juice-drug interactions*. 1998. Br J Clin Pharmacol, 2004. **58**(7): p. S831-40; discussion S841-3.
18. Mooradian, A.D., *Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations*. Clin Pharmacokinet, 1988. **15**(3): p. 165-79.
19. Haas, D.M., et al., *Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International*

- Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy*. Clin Transl Sci, 2009. 2(6): p. 439-43.
20. Rotimi, C.N. and L.B. Jorde, *Ancestry and disease in the age of genomic medicine*. N Engl J Med, 2010. 363(16): p. 1551-8.
 21. Ashley, E.A., et al., *Clinical assessment incorporating a personal genome*. Lancet, 2010. 375(9725): p. 1525-35.
 22. Butte, A.J., *Medicine. The ultimate model organism*. Science, 2008. 320 (5874) :p. 325-7.
 23. Ormond, K.E., et al., *Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing*. Lancet, 2010. 375(9727): p. 1749-51.
 24. *pharmacogenomics in clinical therapeutics* 2012: wiley-blackwell.
 25. PharmGKB; Available from: www.pharmgkb.org
 26. Collins, F.S. and A.E. Guttmacher, *Genetics moves into the medical mainstream*. JAMA, 2001. 286(18): p. 2322-4.