VDA Net
Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

ISS

Istituto Superiore di Sanita'

Deficit di Glucosio Fosfato Deidrogenasi e Farmaci

Rapporto Istisan 09/47

VDA Net
Tutti i Diritti Riservati

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e farmaci

Donatella Maffi, Maria Pia Caforio,
Maria Teresa Pasquino, Patrizia Caprari

Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
09/47

Istituto Superiore di Sanità
Deficit di glucosio fosfato deidrogenasi e farmaci.
Donatella Maffi, Maria Pia Caforio, Maria Teresa Pasquino, Patrizia Caprari
2009, 31 p. Rapporti ISTISAN 09/47

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) è una malattia genetica con eredità legata al sesso, dovuta alla presenza di una mutazione nel gene che codifica l'enzima G6PD. La proteina enzimatica partecipa al metabolismo dei pentosofosfati e ha la funzione di mantenere un adeguato potenziale riducente nell'eritrocita. La manifestazione clinica del deficit enzimatico è l'anemia emolitica che si sviluppa solo in conseguenza di un fattore esterno scatenante uno stress ossidativo nell'ambiente intracellulare. I farmaci con proprietà ossidanti costituiscono uno dei principali fattori di emolisi nei carenti di G6PD. La valutazione del potenziale emolitico di un farmaco per i soggetti con deficit di G6PD può risultare complessa sia per la molteplicità dei fattori che concorrono all'evento emolitico sia per la difficoltà di allestire studi clinici mirati. Nel presente lavoro è stato effettuato un aggiornamento dell'elenco dei farmaci potenzialmente rischiosi per i portatori del deficit enzimatico, precedentemente elaborato nel Rapporto ISTISAN 99/19.
Parole chiave: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, G6PD, Anemia emolitica, Farmaci, Stress ossidativo

Istituto Superiore di Sanità
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and drugs.
Donatella Maffi, Maria Pia Caforio, Maria Teresa Pasquino, Patrizia Caprari
2009, 31 p. Rapporti ISTISAN 09/47

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a X-linked hereditary disease due to a mutation in the gene coding the G6PD. The enzyme takes part in the pentose phosphate pathway and his function is to control the erythrocyte redox potential. The clinical manifestation is the acute haemolytic anaemia triggered by an oxidative stress. Oxidative drugs are the most important haemolytic factor in G6PD deficient people. The evaluation of the drug haemolytic potential is complicated because the risk of drug-induced G6PD deficiency-related haemolysis depends on a number of factors and the clinical trials in G6PD deficient people are very difficult to set up. In this work a review of previously reported list (Rapporti ISTISAN 99/19) of the potentially haemolytic drugs for G6PD deficient people has been performed.
Key words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD, Haemolytic anaemia, Drugs, Oxidative stress

Si ringrazia Paola Tortora per l'editing di questo volume.

Per informazioni su questo documento scrivere a: donatella.maffi@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:
Maffi D, Caforio MP, Pasquino MT, Caprari P. *Deficit di glucosio fosfato deidrogenasi e farmaci.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/47).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2009

INDICE

Introduzione ... 1

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi ... 2

Ruolo metabolico della G6PD ... 2

Meccanismi di emolisi ... 5

Favismo ... 7
Infezioni ... 7
Emolisi da farmaci ... 7

Valutazione del potenziale emolitico di un farmaco ... 9

Studi preclinici: test *in vitro* ... 9
Studi clinici ... 10

Farmaci potenzialmente emolitici per i portatori di deficit di G6PD ... 12

Note aggiuntive su alcune categorie di farmaci e su medicinali di origine vegetale ... 12
Antinfiammatori ... 13
Analgesici e antipiretici ... 13
Vitamina K e analoghi ... 13
Antivirali ... 14
Anestetici ... 14
Medicinali di origine vegetale ... 15

Bibliografia ... 27

INTRODUZIONE

L'associazione tra la somministrazione dei farmaci antimalarici e l'insorgenza di crisi emolitiche acute in alcuni soggetti sensibili era nota fin dagli anni '30 (1), ma le conoscenze scientifiche dell'epoca non permettevano di spiegarne esattamente l'eziologia.

Negli anni '50 i cicli metabolici del globulo rosso erano stati chiariti grazie agli studi di Warburg, Embden e Meyerhof ed erano stati messi a punto metodi di marcatura delle cellule con isotopi radioattivi (2). Fu quindi possibile, tramite esperimenti di sopravvivenza eritrocitaria con globuli rossi marcati, dimostrare che la sensibilità all'effetto emolitico della primachina era dovuta a un difetto intrinseco agli eritrociti (3).

Successivamente gli studi sui cicli metabolici del globulo rosso di Beutler *et al.* (4-6) dimostrarono che gli eritrociti di soggetti sensibili alla primachina avevano livelli di glutatione più bassi rispetto agli eritrociti di soggetti normali e che non erano in grado di mantenere adeguate concentrazioni intracellulari di glutatione dopo stimolazione con sostanze ossidanti. Queste ricerche focalizzarono l'attenzione dei ricercatori sui meccanismi metabolici eritrocitari che mantengono il glutatione nello stato ridotto e portarono nel 1956 Carson (7) alla scoperta del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

IL DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

Il deficit di G6PD è una malattia metabolica con ereditarietà legata al sesso, dovuta alla presenza di una mutazione nel gene costitutivo Gd, situato sul cromosoma X.

Il gene è altamente polimorfico, infatti fino ad oggi sono state descritte circa 140 mutazioni puntiformi, localizzate prevalentemente nella regione codificante. Le varianti enzimatiche che derivano dalle mutazioni del gene presentano differenti livelli di attività da cui conseguono differenti manifestazioni del difetto a livello clinico.

Sulla base delle caratteristiche biochimiche e cliniche le varianti di G6PD sono state suddivise in 5 classi. Le varianti di classe I presentano deficit severo (meno del 10-20% dell'attività enzimatica normale) e anemia emolitica cronica. Le varianti di classe II presentano deficit ancora più severo (<10%) e rischio di episodi di anemia emolitica acuta. Le varianti di classe III presentano un deficit moderato (10-60%) e rari casi di anemia emolitica acuta. Le varianti di classe IV non presentano il deficit e sono asintomatiche. Le varianti di classe V, infine, presentano attività enzimatica aumentata e sono asintomatiche.

La localizzazione del gene sul cromosoma X comporta che le mutazioni vengano ereditate secondo le leggi dell'eredità mendeliana per cui i maschi possono ereditare il difetto soltanto dalla madre e presentano livelli di attività enzimatica molto bassi (emizigoti), mentre le femmine possono ereditare il difetto sia dal padre che dalla madre (omozigoti) o solo da un genitore (eterozigoti) e presentano livelli di attività enzimatica ampiamente variabili, da valori molto bassi (omozigoti, eterozigoti) a valori confrontabili al normale (eterozigoti).

La grande variabilità nei valori di attività enzimatica che si riscontra nelle femmine eterozigoti dipende dal fenomeno del mosaicismo. Tale fenomeno si manifesta nei primi stadi dello sviluppo embrionale in tutte le cellule dell'embrione femminile e consiste nella inattivazione di uno dei due cromosomi X (corpo di Barr). L'inattivazione può riguardare indifferentemente e con andamento casuale il cromosoma X di origine paterna o quello di origine materna e una volta avvenuta, si mantiene nella progenie cellulare. Di conseguenza nelle donne sono presenti, in proporzioni variabili da soggetto a soggetto, due tipi di cellule somatiche che differiscono nell'espressione dei rispettivi geni allelici, dunque l'espressione fenotipica del deficit di G6PD nelle donne eterozigoti è strettamente legata alla proporzione fra progenitori eritroidi normali e carenti.

Le principali manifestazioni cliniche del deficit di G6PD sono: l'anemia emolitica acuta, l'anemia emolitica cronica non sferocitica, generalmente associata a varianti enzimatiche rare, e l'ittero neonatale. L'anemia emolitica acuta, tuttavia, non è una condizione clinica costante perché si sviluppa solo in conseguenza di un fattore esterno scatenante l'emolisi. I fattori che possono provocare l'emolisi nei carenti di G6PD sono di diversa natura: infezioni batteriche, alcuni alimenti (fave), alcuni farmaci, ma agiscono tutti nello stesso modo: provocano uno stress ossidativo nell'ambiente intracellulare (8-14).

Ruolo metabolico della G6PD

Il principale substrato metabolico del globulo rosso è il glucosio che viene metabolizzato attraverso due vie: la glicolisi (ciclo di Embden Mayerhof) che produce energia sotto forma di adenosintrifosfato (ATP) e lo shunt dell'esoso monofosfato (o via dei pentoso fosfati) che converte il glucosio in pentosi e produce il nicotinadenindinucleotidefosfato (NADPH) (Figura 1).

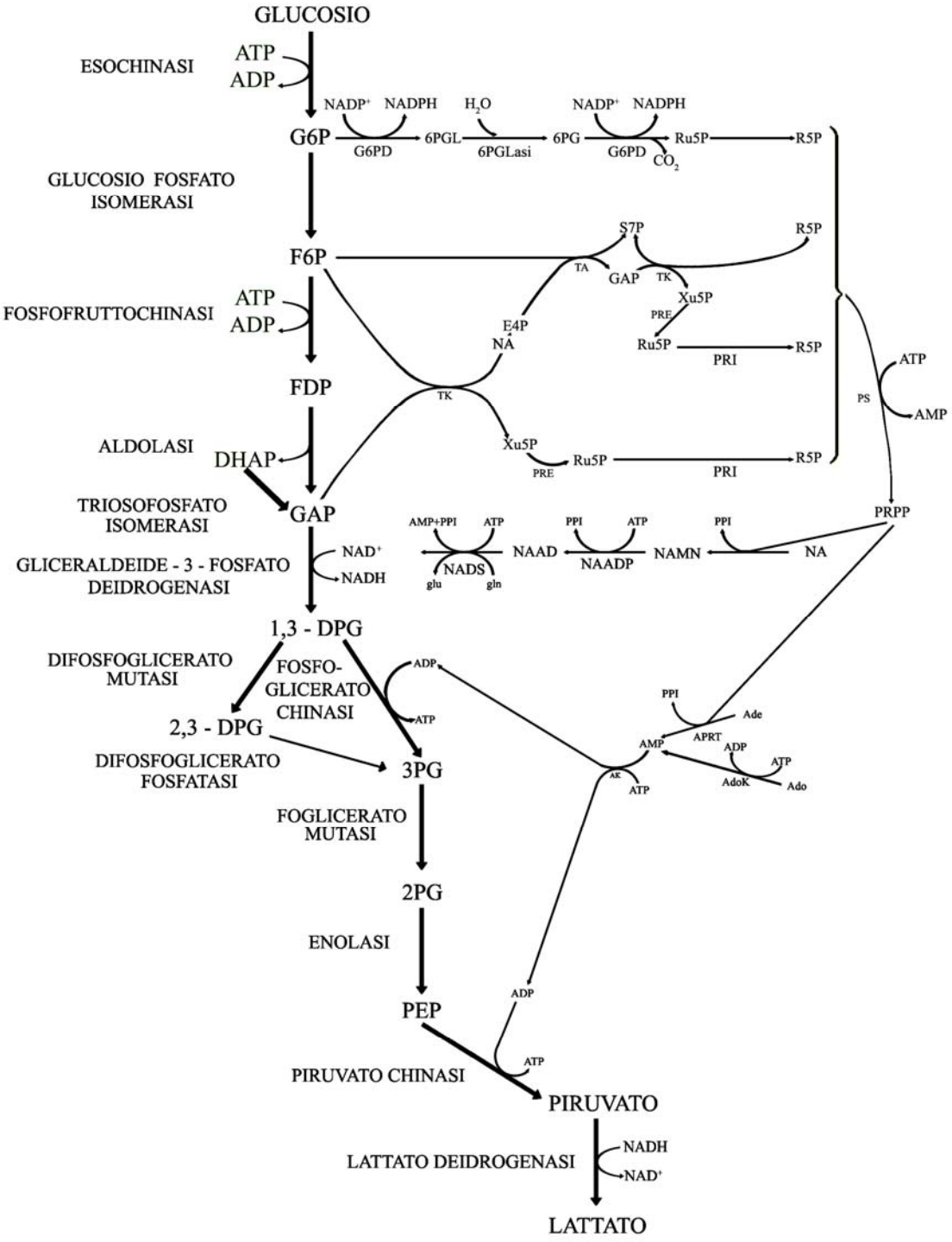


Figura 1. Cicli metabolici del globulo rosso

La G6PD catalizza la prima reazione dello shunt dell'esoso monofosfato trasformando il NADP in NADPH; questo metabolita è indispensabile sia per la funzione della catalasi sia per la rigenerazione del glutatione ridotto (GSH) mediante la glutatione perossidasi. Dal momento che catalasi e glutatione perossidasi sono i principali sistemi enzimatici preposti alla detossificazione dei perossidi, e quindi alla difesa delle cellule dagli ossidanti, appare chiara l'importanza della G6PD nei globuli rossi che, come trasportatori di ossigeno, sono particolarmente esposti al danno ossidativo. È poi necessario considerare che l'eritrocita è sprovvisto dei sistemi enzimatici mitocondriali e, quindi, lo shunt dell'esoso monofosfato rappresenta l'unica fonte di produzione di NADPH.

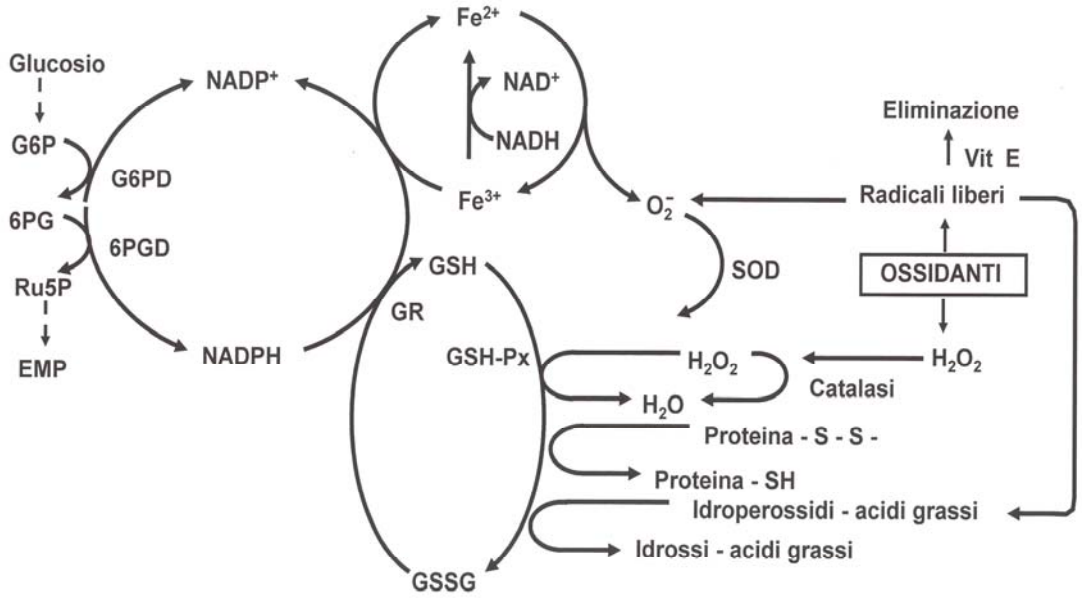
La via dei pentoso fosfati è un ciclo metabolico alternativo alla glicolisi anaerobia e la sua regolazione dipende dal rapporto fra le concentrazioni di NADP e NADPH; un aumento di tale rapporto corrisponde alla stimolazione del ciclo.

Negli individui normali, in condizioni stazionarie, l'attività della G6PD, e quindi il flusso metabolico dei pentoso fosfati, sono fortemente limitati poiché la concentrazione del NADPH, che si comporta come inibitore parzialmente competitivo della G6PD rispetto al NADP, è quasi il doppio della concentrazione saturante. Di conseguenza, l'enzima espleta circa il 2% della sua potenziale attività e meno del 1% del glucosio che attraversa la membrana cellulare viene metabolizzato attraverso il ciclo dei pentosi.

In condizioni di stress ossidativo, in seguito alla diminuzione del NADPH, viene meno l'inibizione della G6PD e la velocità del ciclo dei pentosi può essere incrementata fino a 20 volte. Questa enorme flessibilità corrisponde ad una particolare esigenza del globulo rosso di resistere al danno ossidativo e d'altra parte spiega un aspetto caratteristico molto comune nel difetto di G6PD a livello clinico: l'assenza di sintomi in condizioni fisiologiche stazionarie e lo sviluppo di crisi emolitiche, di gravità variabile, in seguito a stress provocato da agenti esogeni con azione ossidante (8, 9, 11, 12).

MECCANISMI DI EMOLISI

All'interno del globulo rosso l'alta tensione di ossigeno e la concentrazione dell'emoglobina favoriscono la formazione di specie attive dell'ossigeno, quali l'anione superossido (O_2^-), il perossido di idrogeno (H_2O_2), e il radicale ossidrilico (OH^+). Infatti durante il processo di ossigenazione-desossigenazione, a seguito del trasferimento di un elettrone dal ferro emoglobinico all'ossigeno, una piccola quota (1,2%) di emoglobina Fe++ si trasforma in metemoglobina Fe+++ con generazione di superossido(O2-) (Figura 2).



G6PD = glucosio-6-fosfato deidrogenasi; 6PGD = 6-fosfogluconato deidrogenasi;
GR = glutatione reduttasi; GSH-Px = glutatione perossidasi; SOD = superossidodismutasi;
GSH = glutatione ridotto; GSSG = glutatione ossidato

Figura 2. Sistemi ossidoriduttivi dei globuli rossi

L'anione superossido, per azione della superossido dismutasi (SOD), origina il perossido di idrogeno che viene eliminato attraverso 2 vie alternative: i) la degradazione in ossigeno e acqua ad opera della catalasi e della glutatione perossidasi; ii) il ciclo di Haber-Weiss nel quale il perossido di idrogeno si trasforma in ione ossidrile e radicale ossidrilico, mentre lo ione superossido è trasformato in ossigeno. Il radicale ossidrilico è altamente tossico e può attaccare i lipidi di membrana, innescando la produzione di altri radicali liberi ed idroperossidi in un processo di propagazione delle reazioni ossidative che danneggiano la cellula sia a livello metabolico che strutturale.

A livello metabolico, i principali enzimi citoplasmatici sono inibiti a causa dell'ossidazione dei gruppi sulfidrilici nei siti attivi; a livello strutturale diminuiscono i gruppi –SH della membrana e aumentano metionina solfossido e perossidi lipidici. Successivamente si verificano fenomeni di denaturazione della spettrina e di altre proteine scheletriche e transmembranarie con accumulo di prodotti di degradazione proteolitica e di polimeri ad alto peso molecolare,

dovuti alla formazione di legami crociati fra le proteine denaturate. Il sito attivo dell'emoglobina si ossida con formazione di metemoglobina, i gruppi SH della globina formano disolfuri misti con il glutatione libero citoplasmatico o ponti disolfuro con altre molecole proteiche (8, 9, 10, 12, 13).

In condizioni normali questi fenomeni sono completamente reversibili perché la metemoglobina è continuamente ridotta dall'azione congiunta di nicotinadenindinicleotide ridotto (NADH), proveniente dalla glicolisi, e NADH-metemoglobina reduttasi; contemporaneamente i gruppi –SH si rigenerano a spese del GSH formato dalla glutatione reduttasi (GSSGR) -NADPH dipendente (Figura 2).

Quando le riserve di GSH sono insufficienti e l'ossidazione raggiunge i gruppi sulfidrilici sommersi, le strutture terziaria e quaternaria della molecola emoglobinica si destabilizzano innescando un processo di denaturazione caratterizzato dalla formazione di emicromi e di precipitati, in alcuni casi visibili al microscopio (corpi di Heinz, Figura 3), che si legano alle proteine di membrana, specialmente alla proteina transmembranaria Banda 3 (13, 15-23).

Questi fenomeni di denaturazione ossidativa si presentano, almeno in parte, anche durante l'invecchiamento degli eritrociti normali e sono la causa delle alterazioni reologiche, immunologiche e morfologiche della cellula che precedono il sequestro splenico e la lisi cellulare (16, 19, 21, 23).

I globuli rossi carenti di G6PD non sono in grado di rispondere adeguatamente allo stress ossidativo rigenerando i livelli normali di NADPH e GSH. Di conseguenza il processo di denaturazione ossidativa è amplificato rispetto alle cellule normali e, specialmente in presenza di ossidanti esogeni, si verifica la lisi precoce degli eritrociti in circolo come si osserva in seguito all'ingestione di fave,alle infezioni acute e dopo somministrazione di alcuni farmaci ed altre sostanze chimiche con azione ossidante (10, 12, 15, 23).

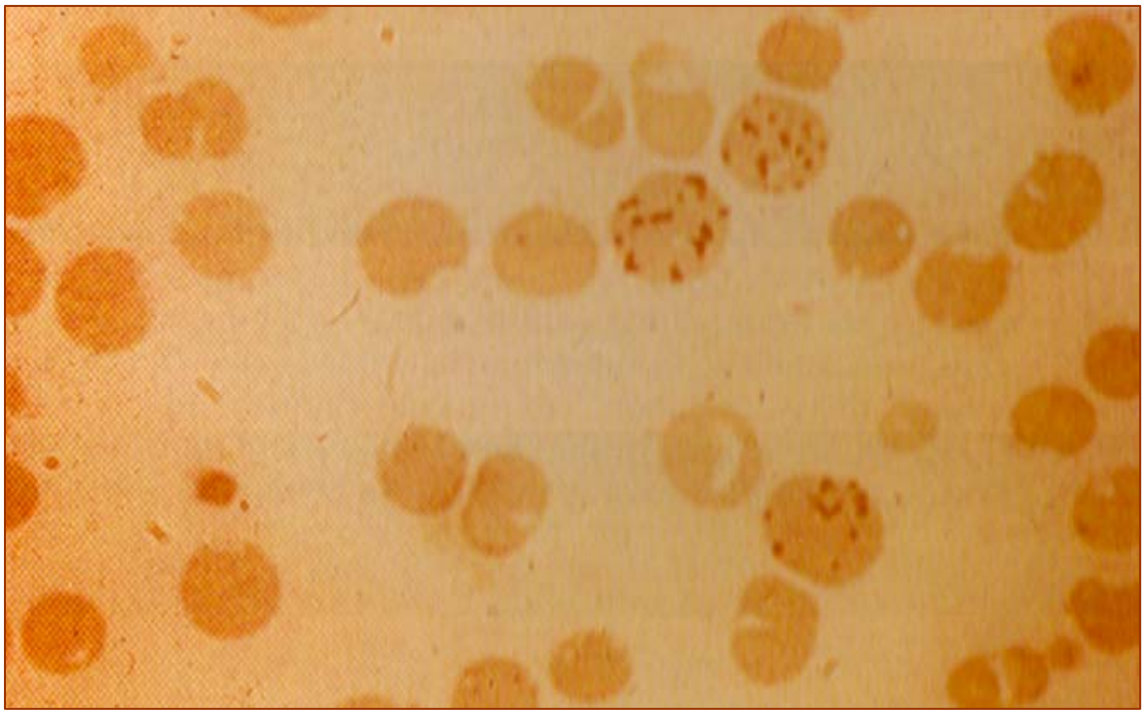


Figura 3. Formazione di corpi di Heinz in eritrociti umani con deficit di G6PD

Favismo

Il favismo è una malattia emolitica provocata dall'ingestione di fave, già conosciuta in tempi molto antichi; in un aforisma di Ippocrate si raccomandava di evitare le fave, e già un secolo prima, Pitagora sconsigliava ai suoi discepoli l'attraversamento dei campi di fave in fiore. Tuttavia i primi riferimenti al favismo come vera e propria patologia risalgono al XIX secolo.

La possibilità che si scateni una crisi emolitica dopo il contatto con le piante di fave o l'inalazione del polline è molto controversa ma l'ingestione del legume è certamente una causa di emolisi acuta, tradizionalmente denominata favismo ittero-emoglobinurico.

Una caratteristica peculiare del favismo è l'erraticità, non tutti gli individui carenti di G6PD vanno incontro a crisi emolitiche dopo un pasto a base di fave, probabilmente solo il 25-30%, inoltre uno stesso individuo può dimostrare sensibilità alle fave solo in certi periodi della sua vita, ad esempio durante l'infanzia oppure in tarda età. Il deficit di G6PD, dunque, è una causa necessaria ma non sufficiente delle crisi fabiche.

È verosimile che le crisi emolitiche siano scatenate dalle sostanze ossidanti contenute nelle fave, quali vicina, convicina, ascorbato, L-DOPA. Le molecole maggiormente coinvolte sono probabilmente vicina e convicina, beta-glucosidi delle pirimidine, che nell'intestino vengono convertite da una beta-glicosidasi nei rispettivi agliconi vicina e isouramile; questi composti vanno incontro ad autossidazione e formano radicali liberi che a loro volta provocano la formazione di specie attive dell'ossigeno e l'ossidazione del GSH, attivando, negli eritrociti carenti di G6PD, la catena di reazioni che porta alla emolisi (11).

Le reazioni che intervengono sono complesse e diversificate, quindi difficilmente prevedibili. Le beta-glicosidasi, presenti in quantità variabile sia nelle fave che nella mucosa intestinale del consumatore, possono giocare un ruolo importante nel determinare la quantità e la velocità di produzione degli agliconi attivi. Da queste considerazioni si fa strada l'ipotesi che nel favismo oltre alla presenza del deficit siano implicati altri fattori genetici e/o acquisiti, coinvolti nel catabolismo delle sostanze ossidanti presenti nella fave.

Generalmente il favismo si associa alle varianti di G6PD di classe II che provocano deficit severo, come la G6PD Mediterranea, ma sono descritti casi di favismo anche con la variante G6PD A- di classe III (8-14).

Infezioni

Le malattie infettive che più spesso hanno indotto attacchi emolitici acuti nei pazienti carenti di G6PD sono state la polmonite, l'epatite e la febbre tifoide, ma anche le infezioni virali delle vie respiratorie superiori o quelle gastrointestinali. L'emolisi indotta da agenti infettivi è probabilmente dovuta al rilascio di perossidi durante il processo di fagocitosi da parte dei granulociti (8-14).

Emolisi da farmaci

La causa primaria dello stress ossidativo provocato dall'assunzione di alcuni farmaci è la reazione del farmaco, o più probabilmente di un suo metabolita, con l'ossiemoglobina da cui si originano le molecole con forte potere ossidante che innescano i fenomeni descritti (10, 13).

Le crisi emolitiche si manifestano dopo alcuni giorni dall'ingestione del farmaco. Rispetto alle crisi dovute all' assunzione di fave, l'incipit è più lento ma la sintomatologia e il decorso clinico sono molto simili. La gravità delle manifestazioni cliniche, come per il favismo, è molto variabile e dipende sia da caratteristiche individuali (tipo di variante molecolare, metabolismo, presenza di altre malattie) che del farmaco (potere ossidante, dose, farmacocinetica).

Nel caso di varianti di classe III, come la A-, l'emolisi indotta da farmaci è generalmente autolimitante (24). Questo perché nelle cellule più giovani l'attività della G6PD è maggiore, quindi man mano che la popolazione eritrocitaria, in risposta all'evento emolitico, si ricostituisce, l'attività enzimatica aumenta e l'emolisi rallenta. In presenza di varianti enzimatiche di classe II, come la G6PD Mediterranea, l'emolisi continua senza effetto compensatorio perché l'attività enzimatica è molto compromessa anche negli eritrociti più giovani.

Un altro fattore importante è il destino metabolico del farmaco nell'organismo, è infatti possibile che l'azione ossidante sia dovuta ai metaboliti del farmaco. Anche in questo caso sono coinvolti fattori genetici che regolano i cicli metabolici individuali, per cui le conseguenze della somministrazione di uno stesso farmaco su individui diversi possono non essere sempre le stesse.

Altri fattori costituzionali in grado di influenzare la sensibilità ai farmaci sono l'efficacia dei sistemi di escrezione e l'attività del midollo osseo nel ricostituire la popolazione eritrocitaria, o ancora la concomitante presenza di altre patologie.

Per quanto riguarda l'effetto della dose del farmaco, benché sia difficile ad oggi stabilire un effetto dose-risposta per i diversi genotipi della G6PD e per diversi farmaci, tuttavia si può affermare che la severità dell'emolisi non dipende solo dalla tipologia del farmaco e dal relativo potere ossidante, ma anche dalla dose e dal periodo di tempo in cui la dose totale viene somministrata. Ad esempio due pazienti con deficit di G6PD severo hanno ben tollerato una dose pari a 12,7 gr di chinina e 405 mg di primachina somministrate in un periodo di 8 settimane, mentre in un gruppo di carenti in Thailandia, dove è prevalente la variante Mahidol, di classe III, si sono verificate manifestazioni emolitiche con dosi minori degli stessi farmaci (1,5g di chinina e 270 mg di primachina) somministrate in un tempo più breve (15 giorni) (24-26).

VALUTAZIONE DEL POTENZIALE EMOLITICO DI UN FARMACO

Studi preclinici: test *in vitro*

Da quanto finora esposto risulta evidente che stabilire in modo certo e inequivocabile il potenziale emolitico di un farmaco in soggetti con deficit di G6PD può risultare molto difficile.

Attualmente sono disponibili diversi metodi *in vitro* per la valutazione del potenziale emolitico dei farmaci che possono essere applicati durante gli studi preclinici effettuati per testare efficacia e sicurezza del farmaco prima della immissione in commercio.

Il più immediato è sicuramente il test di lisi degli eritrociti nel quale diluizioni seriali del farmaco in esame sono aggiunte a una sospensione di eritrociti al 2% in soluzione salina tamponata. La percentuale di emolisi si valuta mediante la rilevazione spettrofotometrica dell'emoglobina liberata. I controlli negativi sono costituiti da eritrociti senza solvente e farmaco o eritrociti con il solo solvente, e i controlli positivi da eritrociti con sodio dodecilsolfato (SDS) che provoca il 100% di emolisi. Questo test, benché sia utilizzato nell'industria per la valutazione del potenziale emolitico dei farmaci antimalarici (26), risulta aspecifico, infatti è stato dimostrato che gli eritrociti carenti di G6PD e gli eritrociti normali incubati con un farmaco emolitico come la primachina sono indistinguibili gli uni dagli altri relativamente a percentuale di emolisi, fragilità osmotica, antigenicità e fragilità meccanica (27).

Risposte differenziate al farmaco sono apprezzabili *in vitro* applicando altre metodiche quali l'esame microscopico, il test di stabilità del glutatione (4, 5) e l'ossidazione del primo carbonio del glucosio (28).

L'esame microscopico di eritrociti stimolati con un ossidante permette di valutare la diversa localizzazione dell'emoglobina denaturata e precipitata sotto forma di corpi di Heinz. Negli eritrociti carenti l'emoglobina precipita sulla membrana distorcendola, mentre negli eritrociti normali i corpi di Heinz appaiono come inclusioni citoplasmatiche (27).

Il test di stabilità del glutatione si effettua confrontando la concentrazione del glutatione ridotto in campioni di sangue prelevati da volontari, sia normali che portatori del deficit di G6PD, prima e dopo incubazione a 37 °C degli eritrociti con differenti concentrazioni del farmaco in esame (4, 5, 29).

Con questo metodo è stato testato il potenziale emolitico di farmaci quali la primachina, il cloramfenicolo, la sulfanilamide l'acido acetilsalicilico (30), alcuni farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (31) e il Lawsone (32).

Infine con il metodo dell'ossidazione del carbonio 1 del glucosio si può rilevare l'attività metabolica del ciclo dei pentoso-fosfati in eritrociti normali trattati con il farmaco (28).

Benché i test *in vitro* siano stati e siano tuttora uno strumento utile per studiare il rischio di emolisi associato ai farmaci, tuttavia spesso hanno dato luogo a risultati sia falsamente positivi che falsamente negativi. Questo potrebbe derivare dal fatto che gli eritrociti vengono messi a diretto contatto con il farmaco, ma non con i suoi metaboliti diversamente da quanto avviene *in vivo*.

Nell'intento di simulare il più possibile le condizioni fisiologiche, Welt ha messo a punto nel 1971 un metodo che è in grado di testare il potenziale emolitico dei metaboliti del farmaco. Si può definire un metodo "semi *in vitro*" in quanto consiste nel mettere a contatto eritrociti normali con plasma di volontari sani cui è stato somministrato il farmaco e valutare la capacità del plasma di stimolare la via dei pentoso fosfati degli eritrociti (33).

Questo metodo è stato validato da Gaetani e Salvidio nel 1976 (34) confrontando il plasma prelevato da persone che avevano assunto Sulfonamide, un farmaco emolitico, con il plasma di persone cui era stato somministrato un farmaco non emolitico; solo il primo plasma stimolava il ciclo dei pentosi in eritrociti normali.

Un metodo analogo, ideato da Bloom e Brewer nel 1983 (35), utilizza gli animali da laboratorio per generare i metaboliti del farmaco. Quest'ultimo è incubato con microsomi epatici di topo. Il prodotto di tale processo si mette a contatto con eritrociti carenti e si determina in essi la concentrazione di glutatione ridotto . Il metodo ha dimostrato un buon potere predittivo con molti farmaci, ma in alcuni casi non è stato efficace. Per esempio la 3,4 di-idrossi–L-fenilalanina L-DOPA, è stata classificata come farmaco con potere emolizzante mentre precedenti studi *in vivo* avevano dimostrato il contrario (24).

Benché alcuni di questi test, come il test di Welt, siano stati validati mediante l'analisi di farmaci di cui è noto il potenziale emolitico *in vivo*, il loro impiego nella fase preclinica della valutazione di nuovi farmaci non è molto diffuso.

Tuttavia queste metodiche potrebbero essere proficuamente applicate allo studio di farmaci il cui bacino di utenza è costituito da una popolazione con prevalenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Studi clinici

I dati più validi per accertare i rapporti di causa-effetto fra la somministrazione di un farmaco e l'emolisi sono stati ottenuti negli anni 50-60 con gli esperimenti di sopravviveza eritrocitaria. Eritrociti di soggetti sensibili alla primachina marcati con Cromo (^{51}Cr) sono stati trasfusi in soggetti sani; dopo la somministrazione del farmaco in esame è stata rilevata l'emolisi delle sole cellule marcate. Al contrario nei soggetti sensibili a cui erano state trasfuse cellule marcate di soggetti normali, dopo la somministrazione del farmaco, si notava la sopravvivenza delle cellule marcate mentre le cellule dell'ospite andavano incontro a lisi.

Questo metodo è stato determinante per individuare la causa prima dell'emolisi da farmaci nei soggetti sensibili, cioè il deficit di G6PD ed è stato utilizzato per definire il potenziale emolitico di molte sostanze: 8-amminochinoline antimalariche, sulfonamidi, acetanilide, alcuni sulfoni e il cloramfenicolo (13). Tuttavia anche i risultati di questi studi possono essere di dubbia interpretazione perché una riduzione modesta della vita media eritrocitaria, sebbene apprezzabile con ^{51}Cr, può non avere rilevanza clinica. Attualmente, comunque, studi di tal genere non otterrebbero l'approvazione dei comitati etici per la rilevante quota di rischio dovuta alle trasfusioni allogeniche, mentre è applicabile e valida la valutazione del rischio emolitico mediante il monitoraggio dei livelli di emoglobina in gruppi di volontari che assumono il farmaco.

La maggior parte degli studi clinici con valutazione del rischio emolitico per i carenti di G6PD riguardano i farmaci antimalarici. I motivi sono facilmente intuibili, gli antimalarici, sono necessari in zone con prevalenza del deficit (Asia, Africa), dove spesso effettuare il test di screening, prima di somministrare il farmaco, può essere impraticabile. Inoltre la terapia con primachina è spesso l'unica utile per la profilassi in quanto è efficace anche nelle forme latenti della malattia dovute alla presenza di ipnozoiti nel fegato.

Per questi farmaci è necessario, dunque, che la sperimentazione clinica non precluda l'arruolamento di volontari portatori del difetto. Tuttavia negli studi clinici per lo studio della efficacia e sicurezza di nuovi farmaci o nuove terapie antimalariche non vengono appositamente arruolati gruppi di carenti. La ricerca del deficit enzimatico si effettua generalmente *a posteriori* verificando con un test biochimico o biochimico molecolare la presenza del difetto solo sui

soggetti che, dopo i primi trattamenti, mostrano una significativa riduzione dei livelli di emoglobina (> 20g/L). In questo modo però spesso non si raggiunge un numero di casi statisticamente valido per trarre conclusioni sui reali rischi per i carenti di G6PD. È il caso di due recenti studi clinici condotti nel sud est asiatico (Afganistan e Pakistan) per valutare l'efficacia e la sicurezza di terapie innovative contro il *Plasmodium vivax* che prevedono l'associazione di diversi farmaci e modalità di somministrazione diverse dal consueto (36, 37).

Dal momento che l'obiettivo principale di questi studi è testare l'efficacia del farmaco sulla malattia bersaglio, vengono arruolate persone affette da malaria, ma bisogna mettere in evidenza che tra questi pazienti può essere difficile trovare soggetti carenti di G6PD in quanto, come è noto, il difetto enzimatico costituisce un fattore di protezione contro l'infestazione da plasmodio.

Gli studi clinici mirati alla valutazione degli effetti emolitici di nuovi farmaci nei soggetti portatori del deficit di G6PD sono di difficile attuazione, sia per la quota di rischio dovuta all'esposizione, seppur volontaria, dei carenti al trattamento farmacologico, sia per la difficoltà di reclutare un numero statisticamente valido di soggetti rappresentativi delle varianti di G6PD predominanti nel bacino di utenza del farmaco.

Un buon compromesso è rappresentato da un protocollo per i trial clinici descritto da Beutler (24) per i farmaci antimalarici nelle zone a rischio, che si articola in diverse fasi.

Il protocollo propone nella fase iniziale della sperimentazione clinica di un farmaco, da diffondere in popolazioni con prevalenza del deficit di G6PD, la valutazione del potenziale emolitico mediante il test di Welt (33), che, come già detto, presenta un buon potere predittivo. Successivamente si passa alla sperimentazione clinica propriamente detta (studi clinici di fase II o III) saggiando il farmaco su gruppi di soggetti portatori . Per limitare la gravità degli eventuali eventi emolitici, Beutler propone di arruolare nel trial clinico donne eterozigoti per il deficit di G6PD di tipo A- (classe III), nelle quali sia presente una frazione di cellule carenti superiore al 50%, stabilito sulla base di test biochimici o citochimici, per poi passare a successivi trial su gruppi di soggetti maschi emizigoti e/o femmine omozigoti e quindi a carenti portatori di varianti maggiormente emolitiche per confermare o meno i risultati negativi.

Questo tipo di trial clinico ha avuto l'approvazione dei comitati etici, ma è difficilmente realizzabile per la difficoltà di reclutare un numero statisticamente valido di volontari.

Attualmente è in corso in Tailandia un trial di questo genere, con la supervisione della *Food and Drug Administration* (FDA) americana e del Ministero di Salute Pubblica Tailandese, per valutare il potenziale emolitico di un nuovo antimalarico la Tafenoquina, un 8-amminochinolina prodotta dall'industria in collaborazione con un gruppo di ricerca dell'esercito americano. I risultati di tale studio saranno disponibili entro il 2011 (38).

In alcuni casi i risultati degli studi clinici hanno avuto riscontri positivi per la categoria dei carenti di G6PD evidenziando la pericolosità dei alcuni farmaci e la sicurezza di altri (39-42).

Uno dei possibili strumenti utili per ulteriori conoscenze sull'effetto dei farmaci nei portatori di deficit enzimatico è l'attività di farmacovigilanza. Molti dei dati in letteratura sono infatti report di segnalazioni di reazioni avverse e, recentemente, sono stati effettuati anche trial clinici di fase IV mirati alla definizione della nocività di formulazioni particolari di alcuni farmaci, notoriamente rischiosi (43, 44).

Sarebbe auspicabile nelle zone in cui il deficit è prevalente, come ad esempio in alcune regioni italiane, incrementare l'attività di farmacovigilanza istituendo un database dedicato in modo specifico ai casi di emolisi in presenza di deficit di G6PD, corredato di informazioni sulla caratterizzazione molecolare del difetto e sulle probabili cause che hanno scatenato l'evento emolitico. Il database potrebbe fornire una corrispondenza diretta tra causa scatenante (farmaci, fave, infezioni) ed effetto (crisi emolitica) e nel tempo permettere un aggiornamento continuo delle liste dei farmaci potenzialmente emolitici per i portatori del deficit enzimatico.

FARMACI POTENZIALMENTE EMOLITICI PER I PORTATORI DI DEFICIT DI G6PD

Dopo i primi studi sulle proprietà emolitiche della primachina, per anni i farmaci con proprietà ossidanti sono stati considerati la causa principale delle crisi emolitiche nei pazienti con deficit di G6PD, da ciò è nata l'esigenza di elencare tutte le sostanze che potevano rappresentare un rischio di emolisi. Il primo elenco dei farmaci segnalati come emolitici è stato pubblicato sul bollettino dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (45). Da allora sulla base di dati clinici e di laboratorio disponibili sono state proposte dalla letteratura scientifica liste di farmaci classificati secondo diverse categorie di rischio negli anni sottoposte a frequenti revisioni (8-13).

In questo lavoro è stato effettuata una revisione dell'elenco dei farmaci precedentemente elaborato (46), prendendo in considerazione la letteratura scientifica più recente, eventuali effetti emolitici di nuove specialità medicinali e gli elenchi di farmaci potenzialmente emolitici elaborati in altri paesi europei (47).

L'elenco si articola in due tabelle: nella prima sono contenuti i principi attivi che presentano inconfutabilmente attività emolitica, altamente rischiosi per tutti i soggetti con deficit di G6PD; nella seconda sono elencate, invece, sostanze la cui attività emolitica è considerata solo possibile o dubbia. Alcune sostanze per le quali diversi autori danno valutazioni discordanti sono inserite in ambedue le tabelle indicando i riferimenti bibliografici specifici.

Per quanto riguarda in particolare i riferimenti relativi all'elenco elaborato dall'Agenzia del Farmaco Francese (Afssaps) si deve precisare che in Tabella 1 sono state inserite le sostanze definite dall'Agenzia francese come controindicate, le sostanze sconsigliate sulla base di eventi emolitici documentati e quelle sconsigliate perché appartenenti a una classe farmacologica rischiosa; mentre nella Tabella 2 sono state inserite le sostanze di cui l'Afssaps sconsiglia l'utilizzo solo a posologie elevate e quelle di cui è consentito l'uso dopo un esame dei dati disponibili in letteratura e delle eventuali segnalazioni di reazioni avverse (farmacovigilanza).

Tutte le sostanze elencate nelle Tabelle 1 e 2 vengono identificate con il numero di registrazione del *Chemical Abstract Service* (N. CAS) e con le denominazioni riconosciute dall'OMS (*International Nonproprietary Names*, INN) e dalla Commissione delle Comunità Europee (*European Inventory of Existing Chemical Substances*, EINECS).

Note aggiuntive su alcune categorie di farmaci e su medicinali di origine vegetale

Diverse sono le categorie di farmaci potenzialmente emolitici per i portatori di deficit di G6PD come si evince dalle Tabelle 1 e 2. Tra queste ci sono alcune categorie sulle quali può risultare utile qualche dettaglio in più derivato dalla letteratura recente. In queste note aggiuntive sono stati presi in considerazione i farmaci antinfiammatori, analgesici e antipiretici in quanto di uso comune, spesso anche senza indicazione del medico, la vitamina K rilevante per il periodo neonatale, le terapie antivirali per le infezioni da HCV e HIV e gli anestetici. Inoltre, dal momento che in questi ultimi anni l'uso delle erbe medicinali è considerevolmente aumentato, sono state riportate alcune osservazioni su prodotti, anche cosmetici, che sono stati riconosciuti come nocivi ai portatori di deficit di G6PD.

Antinfiammatori

Per quanto riguarda aspirina e paracetamolo le opinioni sono controverse, diversi autori ritengono che questi farmaci, se assunti a dosi terapeutiche, possano essere ben tollerati dai soggetti con deficit di G6PD (9, 10, 13, 47, 48). Tuttavia va segnalato che: i) l'assunzione di aspirina ha comportato episodi emolitici in alcuni soggetti con deficit enzimatico (49-52); ii) in una casistica italiana su circa 500 carenti, il 3% ha sofferto una crisi emolitica attribuita alla terapia con aspirina (53); iii) uno studio *in vitro* e alcuni case report dimostrano l'effetto emolizzante del paracetamolo (54-56).

Altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) il cui principio attivo è costituito da ketoprofene o ibuprofene, sembrano ben tollerati (57-59).

Una menzione a parte merita il nimesulide, farmaco di vasto impiego, appartenente alla famiglia delle sulfonamidi, sostanze considerate emolitiche per tutti i carenti di G6PD e recentemente messo in discussione per la sua epatotossicità. Gli studi clinici, non mirati a soggetti carenti, ne hanno dimostrato l' efficacia come analgesico e antipiretico, ma non menzionano l'emolisi come effetto collaterale o avverso. Il farmaco è commercializzato dal 1985 in Europa, Stati Uniti e Giappone; in India, dove è in commercio dal 1996, sono stati segnalati due casi di emolisi in bambini conseguenti alla sua somministrazione. (60).

Analgesici e antipiretici

L'attribuzione di un effetto emolitico certo a questa classe di farmaci può essere difficoltoso perché la febbre, oltre a provocare di per se uno stress ossidativo, è spesso dovuta alle infezioni, altra importante causa di attacchi emolitici nei soggetti con deficit di G6PD. Tuttavia sono stati segnalati alcuni casi di emolisi in seguito a somministrazione di farmaci pirazolonici (61, 62) e uno studio, *in vivo* su animali da laboratorio e *in vitro* sull'enzima purificato, ha dimostrato che la novalgina è in grado di inibire l'attività della G6PD (63).

Vitamina K e analoghi

Un rischio ben noto del periodo neonatale è rappresentato dalla malattia emorragica del neonato, dovuta al deficit congenito di vitamina K. Come misura cautelativa, fin dagli anni '50, in molti paesi è stata introdotta e fortemente raccomandata per tutti i neonati la profilassi con vitamina K (64, 65). Questa vitamina è presente in natura principalmente come fillochinone o vitamina K1, di origine vegetale, e menachione o vitamina K2, di origine batterica. Esiste poi una vitamina K di origine sintetica, il menadione o vitamina K3 e i suoi derivati idrosolubili: menadione sodio bisolfito e menadiolo sodio difosfato. I derivati idrosolubili del menadione, genericamente denominati analoghi della vitamina K, sono sostanze ossidanti e la loro somministrazione per via parenterale a dosi elevate, ha provocato crisi emolitiche anche severe in neonati e donne in gravidanza non affetti da deficit di G6PD (64, 66). La vitamina K1, somministrata in dosi opportune, non sembra comportare simili problemi, come è stato dimostrato da alcuni studi *in vitro* e, indirettamente, dall'uso pluriennale di vitamina K1 per la profilassi neonatale anche in paesi ad alta incidenza di deficit di G6PD, senza che siano stati denunciati casi di emolisi grave (64, 66, 67).

Inoltre uno studio *in vitro* effettuato per verificare se la terapia con vitamina K potesse avere un ruolo nell'ittero che si sviluppa in alcuni neonati con deficit di G6PD, ha dimostrato che i campioni di sangue di cordone ombelicale con deficit di G6PD, incubati con dosi elevate di

vitamina K1, non mostrano un rischio di danno ossidativo maggiore rispetto ai campioni di sangue ombelicale normale (64).

Antivirali

L'uso della terapia standard per l'infezione da HCV (combinazione di interferon e ribavirina) comporta come grave effetto collaterale l'anemia, dovuta principalmente alla emolisi intravascolare indotta dalla ribavirina e all'azione dell'interferone sul midollo osseo. I dati di alcune casistiche sul rischio aggiuntivo di emolisi dovuto al deficit di G6PD sono contraddittori. In particolare, alcuni studi prospettici effettuati tutti con lo stesso metodo, misurazione del livello di emoglobina prima, durante e dopo il trattamento a dosi terapeutiche di ribavirina e interferon, giungono a conclusioni opposte. In un primo studio su 112 pazienti con epatite cronica da HCV fra cui 26 carenti di G6PD (23%) non è stata dimostrata nei pazienti carenti un'anemia più grave rispetto ai non carenti (68). Invece in un secondo studio su 383 pazienti fra cui 33 carenti (7,8%) il deficit di G6PD è stato associato allo sviluppo di uno anemia emolitica più severa durante la terapia (69). Infine un recente studio effettuato in Sardegna su 68 pazienti, fra cui 26 carenti con la variante Mediterranea, conferma la possibilità di trattare con ribavirina i pazienti con deficit di G6PD senza gravi conseguenze (70).

Altre terapie utilizzate nella cura dell'immunodeficienza acquisita da HIV comprendono farmaci con forte potere ossidante come il dapsone, la primachina, le sulfonamidi, fortemente rischiosi per i carenti di G6PD, quindi sarebbe opportuno verificare con un dosaggio enzimatico l'eventuale presenza del deficit prima di iniziare le terapie farmacologiche (71).

Gli inibitori delle proteasi (amprenavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir, brecanavir), potrebbero essere controindicati nei pazienti carenti in quanto contengono sulfonamide, sostanza potenzialmente emolitica. Tuttavia uno studio retrospettivo su 137 pazienti, fra cui 11 carenti, trattati con fosamprenovir non ha evidenziato casi di anemia emolitica (72).

Anestetici

L'anestesia di un paziente affetto da deficit di G6PD richiede particolare attenzione nella scelta degli anestetici più adatti perché, almeno in teoria, l'impiego di farmaci che inibiscono l'attività della G6PD potrebbe peggiorare le condizioni del paziente sottoposto a un intervento chirurgico. Tuttavia gli studi specifici sull'argomento non sono molti (73-78).

Gli anestetici di uso più comune sono: i composti alogenati halothano, isosoflurano e sevoflurano, usati per l'anestesia generale come anestetici da inalazione; la ketamina, somministrata endovena per interventi di breve durata; la prilocaina, usata come anestetico locale e infine le benzodiazepine diazepam e midazolam impiegate come sedativi e ipnotici nella pre-anestesia**.**

Studi *in vitro* sull'attività della G6PD purificata da emolisati e messa in contatto con diversi farmaci anestetici hanno dimostrato che l'halotano non esercita alcun effetto inibitorio sull'attività della G6PD, cosi come ketamina e prilocaina, mentre isoflurano e sevoflurano sono in grado di inibire l'enzima *in vitro*. Anche le benzodiazepine (diazepam, midazolam) hanno dimostrato un effetto inibitorio, per questo motivo gli autori dello studio ne sconsigliano l'associazione con isoflurano o sevoflurano (73).

Tuttavia in alcuni casi l'anestesia di pazienti carenti di G6PD è stata effettuata con successo somministrando le sostanze oggetto dello studio *in vitro* in opportune dosi e associazioni (74-77).

Per quanto riguarda gli anestetici locali come la benzocaina e la prilocaina si deve aggiungere che questi farmaci possono indurre metemoglobinemia (78). In questo caso nei

pazienti con deficit di G6PD non può essere utilizzato il consueto trattamento con blu di metilene, sostanza fortemente emolitica.

Medicinali di origine vegetale

L'uso di medicinali a base di erbe è molto diffuso in Cina dove questi prodotti rappresentano più del 70% dei rimedi inclusi nella farmacopea tradizionale, ma anche negli Stati Uniti e in Europa si fa largo uso di prodotti erboristici (79, 80). Negli ultimi anni la Comunità Europea ha emesso una direttiva, recepita in Italia (DL.vo n. 219 del 2006), che prevede una procedura di registrazione semplificata per i medicinali vegetali tradizionali per i quali spesso non esistono dati sufficienti, ad esempio studi clinici, per essere autorizzati con le procedure che attualmente regolano l'immissione in commercio dei farmaci. La direttiva si basa sul presupposto che l'uso tradizionale, pluriennale del medicinale possa in qualche modo sostituire la sperimentazione clinica (80).

I dati disponibili in letteratura sull'eventuale effetto emolitico di queste sostanze nei soggetti con deficit di G6PD sono scarsi e riguardano poche sostanze rispetto alla varietà dei prodotti erboristici esistenti.

In un recente studio sono stati analizzati, con metodi *in vitro* e *in vivo* su animali di laboratorio, diciotto rimedi a base di erbe usati nella medicina tradizionale cinese; sei di questi (*Rhizoma Coptidis, Cortex Mountain, Radix Rehmanniae, Rhizoma Polygoni Cuspidati, Radix Bupleuri e Flos Chimonanthi*) hanno dimostrato un forte potere ossidante su eritrociti carenti di G6PD (79). In particolare il *Rhizoma Captidis* ha provocato gravi episodi emolitici fra i neonati in Cina dove è usato nella terapia dell'ittero neonatale (79, 81).

Va segnalato, inoltre, almeno un caso in cui anche l'uso topico di un prodotto erboristico contenente una elevata percentuale di mentolo ha provocato una crisi emolitica in un paziente con deficit di G6PD (83).

Altra sostanza di origine vegetale fortemente rischioso per le persone con deficit di G6PD è il Lawsone usato più come cosmetico che come farmaco e comunemente noto con il nome di hennè. I popoli di cultura araba usano l'hennè sin da tempi antichissimi per decorare alcune parti del corpo, soprattutto piante dei piedi, palme delle mani e volto in occasioni importanti della vita sociale o religiosa, ma da alcuni anni l'uso dell'hennè si è diffuso anche nei popoli occidentali come colorante per capelli o per i tatuaggi (32, 84-86).

Tabella 1. Principi attivi di farmaci e altre sostanze che provocano emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
103-84-4	EINECS	ACETANILIDE	ACETANILIDE	9 10 13 87	N-fenilacetamide	$C_8 H_9 N O$
50-78-2	EINECS	ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico)	O-ACETYLSALICYLIC ACID (acetylsalicylic acid)	45	Acido 2-acetossibenzoico	$C_9 H_8 O_4$
389-08-2	INN EINECS	ACIDO NALIDIXICO	NALIDIXIC ACID	9 10 45 47 87	Acido 1-etil-1,4-dilidro-7-metil-4-osso-1,8-naftiridin-3-carbossilico	$C_{12} H_{12} N_{12} 0_3$
51940-44-4	INN EINECS	ACIDO PIPEMIDICO	PIPEMIDIC ACID	47	Acido 8-Etil-5,8-diidro-5-oxo-2- (1-piperazinil) pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-carbossilico	$C_{14}H_{17}N_5O_3$
144-75-2	INN	ALDESOLFONE SODICO (sulfoxone)	ALDESULFONE SODIUM (sulfoxone)	45	(p-fenilenimino) dimetansolfinatobisodico	$C_{14} H_{14} N_2 Na_2 O_6 S_3$
60-80-0	INN EINECS	ANTIPIRINA (Fenazone)	ANTIPYRINE (Fenazone)	47	1,2-Diidro-1,5-dimetil-2-fenyl-3*H*-pirazol-3-one	$C_{11}H_{12}N_2O$
7784-42-1	EINECS	ARSINA	ARSINE	45	Acido arsenidrico	A_8-H_3
339-43-5	INN EINECS	CARBUTAMIDE	CARBUTAMIDE	47	4-Amino-N-[(butilamino)carbonil] benzen sulfonamide	$C_{11}H_{17}N_2O_2$
130-95-0	EINECS	CHININA	QUININE	47	(8alfa,9R)-6-metossicinconan-9-olo	$C_{20} H_{24} N_2 O_2$
85721-33-1	INN EINECS	CIPROFLOXACINA	CIPROFLOXACIN	10 47	Acido 1 ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-osso-7-(1-piperazinil) 3-chinolincarbossilico	$C_{17} H_{18} F N_3 O_3$
56-75-7	INN EINECS	CLORAMFENICOLO	CLORAMPHENICOL	45	2,2-dicloro-N-[(1R,2R)2-idrossi-1(idrossimetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamide	$C_{11} H_{12} C_{12} N_2 O_5$
54-05-7	INN EINECS	CLOROCHINA	CHLOROQUINE	45 47	N^4-(7-cloro-4-chinolin)-N^1,N^1-dietil-1,4-pentandiamina	$C_{18} H_{26} Cl N_3$
92-31-9	INN EINECS	CLORURO DI TOLONIO (blu di toluidina)	TOLONIUM CHLORIDE (toluidine blue)	12 45 87	3-amino-7-dimetilamino-2-metil fenazotiazinio cloruro	$C_{15} H_{16} Cl N_3 S$
8064-90-2		CO-TRIMOXAZOLO		9 10 45	Combinazione di trimetoprim e sulfametossazolo	$C_{24}H_{29}N_7O_6S$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
80-08-0	INN EINECS	DAPSONE (diaminodifenilsulfone)	DAPSONE (diaminodiphenylsulfone)	9 10 13 45 47 87	4,4sulfonilbis-benzenamina	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$
59-52-9	INN EINECS	DIMERCAPROLO	DIMERCAPROL	45 47	2,3-Dimercapto-1-propanolo	$C_3H_8OS_2$
23214-92-8	INN EINECS	DOXORUBICINA	DOXORUBICIN	87	(8S-10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesossi-alfa-L-lisso-esopiranosil)ossi]-7,8,9,10,-tetraidro 6,8,11-tridrossi-8-(idrossiacetil)-1metossi-5,12-naftacen-dione	$C_{27}H_{29}NO_{11}$
74011-58-8	INN	ENOXACINA	ENOXACINE	47	Acido 1-etil-6-fluoro-1,4-diidro-4-osso-7-(1-piperazinil)-1,8-nafiridin-3-carbossilico	$C_{15}H_{17}FN_4O_3$
62-44-2	INN EINECS	FENACETINA (acetofenetidina)	PHENACETIN (acetophenetidin)	45	N-(4-etossifenil)acetamide	$C_{10}H_{13}NO_2$
94-78-0	INN EINECS	FENAZOPIRIDINA	PHENAZOPYRIDINE	9 13 87	3-(fenilazo)-2,6-piridindiamina	$C_{11}H_{11}N_5$
114-83-0	EINECS	2-FENILACETO IDRAZIDE (acetilifenilidrazina)	2-PHENYLACETO HYDRAZIDE (acetylphenylhydrazine)	45	2'-fenilacetoidrazide	$C_8H_{10}N_2O$
100-63-0	EINECS	FENILIDRAZINA	PHENYLHYDRAZINE	9 45 87	Idrazinobenzene	$C_8H_6N_2$
84-80-0	INN EINECS	FITOMENADIONE (Vitamina K1)	PHYTOMENADIONE	47	3-fitil-2-metil-1,4-naftochinone	$C_{31}H_{46}O_2$
42835-25-6	INN EINECS	FLUMEQUINA	FLUMEQUINE	47	Acido 9-Fluoro-6,7-diidro-5-metil-1-oxo-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]chinolizin-2-carbossilico	$C_{14}H_{12}FNO_3$
87-45-8-	INN EINECS	FURAZOLIDONE	FURAZOLIDONE	13 45 87	3-[((5-nitro-2-furanil)metilen)-amino]-2-ossozolidinone	$C_8H_7N_3O_5$
10238-21-8	INN EINECS	GLIBENCLAMIDE	GLIBENCLAMIDE	13 47 71	5-cloro-N-[2-(4-([[(cicloesilamino) carboni]amino]solfonil]feniletil]-2-metossibenzamide	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
26944-48-9	INN EINECS	GLIBORNURIDE	GLIBORNURIDE	47	1*S*-(*endo,endo*)]-*N*-[[(3-Idrossi-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]ept-2-il)amino]carbonil]-4-metilbenzensulfonamide	$C_{18}H_{26}N_2O_4S$
21187-98-4	INN EINECS	GLICLAZIDE	GLICLAZIDE	47	*N*-[[(hesaidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)amino]carbonil]-4-metilbenzensulfonamide	$C_{15}H_{21}N_3O_3S$
93479-97-1	INN	GLIMEPIRIDE	GLIMEPIRIDE	47	3-Etll-2,5-diidro-4-metll-*N*-[2-[4-[[[[(*trans*-4-metilcicloesil)amino]carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-osso-1*H*-pirrol-1-carbossamide	$C_{24}H_{34}N_4O_5S$
29094-61-9	INN EINECS	GLIPIZIDE	GLIPIZIDE	47	*N*-[2-[4-[[[(Cicloesilamino)carbonil] amino]sulfonil]fenil]etil]-5-metil pirazincarbossamide	$C_{21}H_{27}N_5O_4S$
554-18-7	EINECS	GLUCOSOLFONE	GLUCOSULFONE	45	1,1'-[Sulfonilbis(4,1-fenilenimino)]bis[1-deossi-1-sulfo-D-glucitolo] sale disodico	$C_{24}H_{34}N_2Na_2O_{18}S_3$
83-72-7	INN EINECS	2-idrossi-1,4-naftochinone (Hennè)	2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (HENNA, LAWSONE)	13	2-idrossi-1,4-naftalendione	$C_{10}H_6O_3$
118-42-3	INN	IDROXICLOROCHINA	HYDROXYCHLOROQUINE	47	2-[[4-[(7-Cloro-4-chinolinil)amino]pentil]etilamino]etanol	$C_{18}H_{26}ClN_3O$
100986-85-4	INN	LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACIN	47	Enantiomero dell'ofloxacin	Vedi ofloxacin
98079-51-7	INN EINECS	LOMEFLOXACINA	LOMEFLOXACIN	47	Acido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-diidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-osso-3-chinolincarbossilico	$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$
1612-30-2	INN EINECS	MENADIOLO SODIO SOLFATO	MENADIOL SODIUM SULFATE	45	1,4-Naftalendiolo, 2-metil- bis(idrogeno solfato) sale disodico	$C_{11}H_8Na_2O_8S_2$
58-27-5	INN EINECS	MENADIONE (menaftone, vitamina k_3)	MENADIONE (menaphtone)	45	2- metil-1,4-naftalendione	$C_{11}H_8O_2$
83-89-6	INN EINECS	MEPACRINA	MEPACRINE	45	N^4-(6-cloro-2-metossi-9-acridinil)-n',n'-dietil-1,4-pentandiamina	$C_{23}H_{30}ClN_3O$
68-89-3	INN EINECS	METAMIZOLO SODICO (Novalgina)	METAMIZOLE SODIUM	47 57 59	sodio [(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-osso-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino] metansulfonato	C13H16N3NaO4S
61-73-4	INN EINECS	METILTIONINIO CLORURO (blu di metilene)	METHYLTIONINIUM CHLORIDE (methylene blue)	9 10 13 45 87	3,7-bis(dimetilamino)-fenazatiazinio cloruro	$C_{16}H_{18}ClN_3S$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
151096-09-2	INN	MOXIFLOXACINA	MOXIFLOXACIN	10 47	Acido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-7-[(4a*S*,7a*S*)-octaidro-6*H*-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-il]-4-osso-3-chinolincarbossilico	$C_{21}H_{24}FN_3O_4$
91-20-3	EINECS	NAFTALENE, PURO (naftalina)	NAFTALENE, PURE (naphtalin)	9 13 45 87	Naftalina	$C_{10}H_8$
135-19-3	INN EINECS	2- NAFTOLO (beta-naftolo)	2-NAPHTHOL (beta-nafphol)	45	2-Naftalenolo	$C_{10}H_8O$
61-57-4	EINECS	NIRIDAZOLO	NIRIDAZOLE	9 10 13 45 87	1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazoldione	$C_8H_8N_4O_3S$
542-56-3	INN EINECS	NITRITO DI ISOBUTILE	ISOBUTYL NITRITE	13	Nitrito di isobutile	$C_4H_9NO_2$
59-87-0	INN EINECS	NITROFURAZONE	NITROFURAL	45	idrazinacarbossiamide, 2-[(5-nitro-2-furanil)metilene]	$C_5H_6N_4O_4$
67-20-9	INN EINECS	NITROFURANTOINA	NITROFURANTOIN	9 10 13 45 47 87	1-[[(5-Nitro-2-furanil)metilene]amino]-2,4-imidazolidindione	$C_8H_6N_4O_5$
70458-96-7	INN	NORFLOXACINA	NORFLOXACINE	10 47	Acido 1-Etil-6-fluoro-1,4-diidro-4-osso-7-(1-piperazinil)-3-chinolin carbossilico	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$
82419-36-1	INN EINECS	OFLOXACINA	OFLOXACIN	10 47	Acido 9-Fluoro-2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-osso-7*H*-pirido[1,2,3-*de*]-1,4-benzossazin-6-carbossilico	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
9002-12-4	INN EINECS	OSSIDASI, URATO (Urato ossidasi)	OXIDASE, URATE (urate oxidase, uricase)	13	Ossidasi urato Ossido reduttasi EC 1.7.3.3	
491-92-9	INN EINECS	PAMACHINA	PAMAQUINE	9 45 87	*N*,*N*-dietil-*N'*-(6-metossi-8-chinolinil)-1,4-pentandiamina	$C_{19}H_{29}N_3O$
70458-92-3	INN	PEFLOXACINA	PEFLOXACINE	47	Acido 1-Etil-6-fluoro-1,4-diidro-7-(4-metIl-1-piperazinil)-4-osso-3-chinolincarbossilico	$C_{17}H_{20}FN_3O_3$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
86-78-2	INN EINECS	PENTACHINA	PENTAQUINE	87	8-(5isopropilamino)-6-metossichinolina	$C_{18}H_{27}N_3O$
721-50-6	INN EINECS	PRILOCAINA	PRILOCAINE	47 78	*N*-(2-Metilfenil)-2-(propilamino)propanamide	$C_{13}H_{20}N_2O$
90-34-6	INN EINECS	PRIMACHINA	PRIMAQUINE	9 10 13 45 87	N^4-(6metossi-8-chinolinil)-1,4-pentandiamina	$C_{15}H_{21}N_3O$
57-66-9	INN	PROBENECID	PROBENECID	45	Acido 4-[(dipropilamino)sulfonil] benzoico	$C_{18}H_{19}NO_4S$
134774-45-1		RASBURICASE	RASBURICASE	47 90	Enzima urato ossidasi da Aspergillus Flavus EC 1.7.3.3 (ricombinante)	$C_{1521}H_{2381}N_{417}O_{461}S_7$
23940-36-5	INN EINECS	STIBOFEN	STIBOPHEN	45	(*T*-4)-Bis[4,5-diidrossi-1,3-benzendisulfonato(4-)-O^4,O^5]-antimonato(5-) pentasodio eptaidrato	$C_{12}H_4Na_5O_{16}S_4Sb7H_2O$
8025-81-8	INN EINECS	SPIRAMICINA	SPIRAMYCINE	47 88	(6*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-10-{[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-(dimetilamino)-6-metiltetraidro-2*H*-piran-2-il]ossi}-5,9,16-trimeiyl-2-osso-7-(2-ossoetil) ossacicloesadeca-11,13-dien-6-il 3,6-dideossi-4-*O*-(2,6-dideossi-3-*C*-metil-α-L-*ribo*-esopiranosil)-3-(dimetilamino)-α-D-glucopiranoside	$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$
144-80-9	INN EINECS	SULFACETAMIDE	SULFACETAMIDE	9 13 45 47 87	N-[(4-aminofenil)sulfonil]acetamide	$C_8H_{10}N_2O_3S$
68-35-9	INN EINECS	SULFADIAZINA	SULFADIAZINE	47 91	4-Amino-*N*-2-pirimidinilbenzensulfonamide	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$
57-68-1	INN EINECS	SULFADIMIDINA	SULFADIMIDINE	9 45	4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil) benzensulfonamide,	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$
2447-57-6	INN-EINECS	SULFADOXINA	SULFADOXINE	47	4-Amino-*N*-(5,6-dimetossy-4-pirimidinil) benzensulfonamide	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$
127-69-5	INN EINECS	SULFAFURAZOLO (sulfofurazone, sulfisoxazolo)	SULFAFURAZOLE (sulfafurazone,sulfisoxazolo)	45 47	4-Amino-*N*-(3,4-dimetil-5-isossiazoil) benzensulfonamide	$C_{11}H_{13}N_3O_3S$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
57-67-0	INN EINECS	SULFAGUANIDINA	SULFAGUANIDINE	45 47 87	4-Amino-*N*-(aminoiminometil)benzensulfonamide	$C_7 H_{10} N_4 O_2 S$
144-82-1	INN EINES	SULFAMETIZOLO	SULFAMETHIZOLE	47	4-Amino-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzensulfonamide	$C_9H_{10}N_4O_2S_2$
723-46-6	INN EINECS	SULFAMETOXAZOLO^	SULFAMETHOXAZOLE	9 10 45 47 87	4-Amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil) benzensulfonamide	$C_{10} H_{11} N_3 O_3 S$
63-74-1	INN EINECS	SULFANILAMMIDE	SULFANILAMMIDE	9 13 45 87	4-aminobenzen-sulfonamide	$C_6 H_8 N_2 O_2 S$
144-83-2	INN EINECS	SULFAPIRIDINA	SULFAPYRIDINE	9 13 45 87	4-Amino-*N*-2-piridinilbenzensulfonamide	$C_{11} H_{11} N_3 O_2 S$
599-79-1	INN EINECS	SULFASALAZINA (salazopirina)	SULFASALAZINE (salazopyrin)	45 47	Acido 2-idrossi-5-[[4-[(2-piridinilamino) sulfonil]fenil]azo]benzoico	$C_{18} H_{14} N_4 O_5 S$
473-30-3	INN	TIAZOSOLFONE	THIAZOSULFONE (thiazolesulfone)	13 87	5-(4-aminofenil)sulfonil-2-tiazolamina	$C_9 H_9 N_3 O_2 S_2$
118-96-7	EINECS	2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene)	2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene)	913 87	1-metil-2,4,6 trinitrobenzene	$C_7 H_5 N_3 O_6$
738-70-5	INN - EINECS	TRIMETOPRIMA^	TRIMETHOPRIM	47	5-[(3,4,5-Trimethossifenil)metil]-2,4-pirimidindiamina	$C_{14} H_{18} N_4 O_3$

N. CAS = numero di registro del *Chemical Abstract Service*
INN = denominazione comune italiana/inglese attribuita alla sostanza dall'OMS
EINECS = nomi attribuiti alla sostanza dalla Commissione delle Comunità Europee
^Componente del Co-trimossazolo (trimetoprima e sulfametoxazolo)

Tabella 2. Principi attivi di farmaci ed altre sostanze segnalati come possibile o dubbia causa di emolisi con deficit di G6PD

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
90320-08-4	EINECS	ESTRATTO DI ACALYPHA INDICA	ACALYPHA INDICA EXTRACT	9	1-Metil-etil-2-(4metossidifenil) idrazina carbossilato	$C_{14}H_2N_2O_9$
50-78-2	EINECS	ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico)	O- ACETYLSALICYLIC ACID (acetylsalicylic acid)	9 10 13 47 87	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
65-49-6	EINECS	ACIDO P AMINOSALICILICO	P-AMINOSALICYC ACID	9 13 47	Acido 4-amino-2-idrossibenzoico	$C_7H_7NO_3$
50-81-7	INN EINECS	ACIDO ASCORBICO	ASCORBIC ACID	9 10 13 47	Acido L-ascorbic	$C_6H_8O_6$
150-13-0	EINECS	ACIDO 4 AMMINO BENZOICO (acido para-aminobenzoico)	4-AMINOBENZOIC ACID (para-aminobenzoic acid)	13	Acido 4-amino benzoico	$C_7H_7NO_2$
33005-95-7	INN EINECS	ACIDO TIAPROFENICO	TIAPROFENIC ACID	13	Acido – 5 –benzoil- alfa-metil-2—tiofenacetico	$C_{14}H_{12}O_3S$
144-75-2	INN	ALDESOLFONE SODICO (Sulfoxone)	ALDESULFONE SODIUM (sulfoxone)	9	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
58-15-1	INN EINECS	AMINOPIRINA (aminofenazolo)	AMINOPYRINE (aminophenazole)	13	4- (dimetilamino) 1,2-dildro-1,5.dimetil-2 –fenil-3H.pirazol-3-one	$C_{13}H_{17}N_3O$
60-80-0	INN EINECS	ANTIPIRINA (Fenazone)	ANTIPYRINE	13	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
91-75-1	INNEINECS	ANTAZOLINA (antistina)	ANTAZOLINE (antistine)	13 87	4,5-Diidro-*N*-*f*enil-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-2-metanamina	$C_{17}H_{19}N_3$
5003-48-5	INN EINECS	BENORILATO	BENORILATE	47	Estere4-(acetilamino)fenilico dell'acido 2-(acetossi) benzoico	$C_{17}H_{15}NO_5$
2180-92-9	INN EINECS	BUPIVACAINA	BUPIVACAINE	47	1-Butil-N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidin carbossamide	$C_{18}H_{28}N_2O$
5749-67-7	INN EINECS	CARBASALATO CALCICO	CARBASALATE CALCIUM	47	2-acetilossibenzoato di calico complesso con urea	$C_{19}H_{18}CaN_2O_9$
56-54-8	EINECS	CHINIDINA	QUINIDINE	47	(9 S)-6'-metossicinconan-9-olo	$C_{20}H_{24}N_2O_2$

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
130-95-0	EINECS	CHININA	QUININE	9 10 13 68	(8alfa,9R)-6-metossicinconan-9-olo	$C_{20}H_{24}N_2O_2$
56-75-7	INN EINECS	CLORAMFENICOLO	CHLORAMPHENICOL	9 10 13 47 87	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
54-05-7	INN EINECS	CLOROCHINA	CHLOROQUINE	9 10 13 47 87	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
64-86-8	EINECS	COLCHICINA	COLCHICINE	13 47 87	(S)-N-(5,6,7,9-tetraidro-1,2,3,10-tetrametossi-9-ossobenzolo (o-eptalene-7-il)acetamide	$C_{22}H_{25}NO_8$
109-89-7	EINECS	DIETILAMMINA (Voltaren)	DIETHYLAMINE	47	N-Etiletanamina	$C_4H_{11}N$
1435-55-8		IDROCHINIDINA	DIHYDROQUINIDINE	47	(9S')-10,11-Diidro-6'-metossiconan-9-ol	$C_{20}H_{26}N_2O_2$
523-87-5	INN EINECS	DIMENIDRINATO	DIMENHYDRINATE	47	8-Cloro-3,7-diidro-1,3-dimetil-1-H-purin-2,6-dione composto con 2-(difenilmetossi)-N,N'-dimetanamina	$C_{24}H_{28}ClN_5O_3$
58-73-1	INN EINECS	DIFENIDRAMINA (Benadril)	DIPHENHYDRAMINE	13 87	2-difenilmetossi N,N-dimetilelanamina	$C_{17}H_{21}NO$
59-52-9	INN EINECS	DIMERCAPROLO	DIMERCAPROL	9	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
51-61-6	INN EINECS	DOPAMINA (L-dopa)	DOPAMINE (L-dopa)	13 87	4-(2-aminoetil)-1,2benzendiolo	$C_8H_{11}NO_2$
23214-92-8	INN EINECS	DOXORUBICINA	DOXORUBICIN	9 47	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
62-44-2	INN EINECS	FENACETINA (acetofenetidina)	PHENACETIN (acetophenetidin)	9 13	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
50-33-9	INN EINECS	FENILBUTAZONE	PHENYLBUTAZONE	13 47 87	4-butil-1,2difenil-3,5-pirazolidindione	$C_{19}H_{29}N_2O_2$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
57-41-0	INN EINECS	FENITOINA	PHENYTOIN	13 47 87	5,5-difenil-2,4-imidazolidindione	$C_{15}H_{12}N_2O_2$
84-80-0	INN EINECS	FITOMENADIONE (vitamina K_1)	PHYTOMENADIONE	10 13 87	2-MetIl-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetrametIl-2-esadecenil]-1,4-naftalendione	$C_{31}H_{46}O_2$
10238-21-8	INN EINECS	GLIBENCLAMIDE	GLIBENCLAMIDE	9 10	5-Cloro-*N*-[2-[4-[[[(cicloesilamino)carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metossibenzamide	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
54-85-3	INN EINECS	ISONIAZIDE	ISONIAZID	13 47 87	Idrazide dell'acido 4 piridin carbossilico	$C_8H_7N_3O$
59-92-7	INN EINECS	LEVODOPA	LEVODOPA	47	3-idrossi-L-tirosina	$C_9H_{11}NO_4$
53230-10-7	INN	MEFLOCHINA	MEFLOQUINE	47	(α*S*)-*rel*-α-(2*R*)-2-Piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-chinolinmetanolo	$C_{17}H_{16}F_6N_2O$
58-27-5	INN EINECS	MENADIONE (menaftone,vitamina k_3)	MENADIONE	9	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
130-37-0	INN EINECS	MENADIONE SODIO BISOLFITO (vitamina K_3 sodio bisolfito)	MENADIONE SODIUM BISULFITE (vitaminic k3 sodium bisulfite,)	9 10 13	1,2,3,4-tetraidro-2-metil-1,4-diosso-2-naftalensulfonato sodico	$C_{11}H_8NaO_5S$
83-89-6	INN EINECS	MEPACRINA	MEPACRINE (quinacrine)	9	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
61-73-4	INN EINECS	METILTIONINIO CLORURO (blu di metilene)	METHYLTIONINIUM CHLORIDE (methylene blue)	47	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
10102-43-9		MONOSSIDO D'AZOTO	NITROGEN MONOXIDE	47	Ossido di azoto	NO
147-90-0	EINECS	SALICILATO DI MORFOLINA	MORPHOLINE SALICILATE	47	Salicilato di tetraidro-2H-1,4 ossazina	$C_{11}H_{15}NO_4$

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
103-90-2	INN EINECS	PARACETAMOLO (acetaminofen)	PARACETAMOL (acetaminophen)	9 13 47 54 55 56 87	n-(4-idrossifenil)acetamide	$C_8 H_9 N O_2$
58-14-0	INN EINECS	PIRIMETAMINA	PYRIMETAMINE	13 47 87	5-(4-clorofenil)-6-etil-2-4-pirimidindiamina	$C_{12} H_{13} Cl N_4$
57-68-9	INN EINECS	PROBENECID	PROBENECID	9 13 47 87	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
51-06-9	INN EINECS	PROCAINAMIDE	PROCAINAMIDE	13 87	p-amino-N-(2-(dietil-amino)etil)benzamide	$C_{13} H_{21} N_3 O$
500-92-5	INN EINECS	PROGUANILE	PROGUANIL	13 47	*N*-(4-clorofenil)-*N*'-(1-metiletil)imidodicarbonimidodiamide	$C_{11} H_{16} Cl N_5$
57-55-6	EINECS	1,2 PROPANDIOLO	PROPANE 1,2 DIOL	47	1,2 propandiolo	$C_3H_8O_2$
134774-45-1	INN	RASBURICASE	RASBURICASE	10	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
57-92-1	INN EINECS	STREPTOMICINA	STREPTOMYCIN	13 47 87	O-2 deossi-2-(metilamino)-alfa L-glucopiranosil-(1-2)-O5 deossi-3-C-formil-alfa-L-lisofuranosil-(1-4)n,n'-bis (aminoiminometil)-D-streptamina	$C_{21} H_{39} N_7 O_{12}$
304-55-2	INN EINECS	SUCCIMERO	SUCCIMER	47 89	Acido (2*R*,3*S*)-*rel*-2,3-Dimercaptobutandioico	$C_4H_6O_4S_2$
17784-12-2	INN	SOLFACITINA	SULFACYTINE	13 87	4-amino-N-(1etil-1,2-didro-2-osso-4-pirimidimil)benzen solfamide	$C_{12} H_{14} N_4 O_3 S$
68-35-9	INN EINECS	SULFADIAZINA	SULFADIAZINE	9 10 13 87 91	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
57-68-1	INN EINECS	SULFADIMIDINA	SULFADIMIDINE	9 10	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1

segue

continua

N. CAS		Denominazione comune		Rif.	Nome chimico CAS	Formula molecolare
		Italiano	Inglese			
127-69-5	INN EINECS	SULFAFURAZOLO (sulfofurazone, sulfisoxazolo)	SULFAFURAZOLE (sulfofurazone, sulfisoxazole)	9 13 87	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
57-67-0	INN EINECS	SULFAGUANIDINA	SULFAGUANIDINE	13 87	4-Amino-*N*-(aminoiminometil) benzensulfonamide	$C_7 H_{10} N_4 O_2 S$
127-79-7	INN EINECS	SULFAMERAZINA	SULFAMERAZINE	13	4 amino-N-(4-metil-2--pirimidil) benzensulfonamide	$C_{11} H_{12} N_4 O_2 S$
723-46-6	INN EINECS	SULFAMETOXAZOLO^	SULFAMETHOXAZOLE	13	Vedi Tabella1	Vedi Tabella1
80-35-3	INN EINECS	SULFAMETOXIPIRIDAZINA	SULFAMETHOXYPYRIDAZINE	13 87	4-amino-N-(6-metossi-3-piridazinil) benzensulfonamide	$C_{11} H_{12} N_4 O_3 S$
599-79-1	INN EINECS	SULFASALAZINA (salazopirina)	SULFASALAZINE (salazopyrin)	9 10	Vedi Tabella 1	Vedi Tabella 1
15318-45-3	INN EINECS	TIAMFENICOLO	THIAMPHENICOL	47	2,2-Dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2,2Idrossi-1-(idrossimetil)-2-[4-(metilsulfonil)fenyi]etil]acetamide	$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$
144-11-6	INN EINECS	TRIESIFENIDILE (benzexolo)	TRIHEXYPHENIDYL (benzhexol)	13 47	Cloridrato di alfa-cicloesil-alfa-fenil-1-piperidin propanolo	$C_{20} H_{32} ClN O$
738-70-5	INN EINECS	TRIMETOPRIMA ^	TRIMETHOPRIM ^	13 87	Vedi Tabella1	Vedi Tabella1
55-73-0	EINECS	TRINITRATO DI GLICERINA	GLYCEROL TRINITRATE	47	Trinitrato di propantriolo	$C_3H_5N_3O_9$
91-81-6	INN EINECS	TRIPELENNAMINA	TRIPELENNAMINE	13 87	N,N'-dimetil-N'(fenilmetil)-N'2-piridinil-1,2-etandiamina	$C_{16} H_{21} N_3$

Legenda – vedi legenda della Tabella 1

BIBLIOGRAFIA

1. Cordes W. Experiences with plasmochin in malaria. In: Anonymous. *15th Annual Report*. Boston, MA: United Fruit Co; 1926. p. 66-71.
2. Sterling K, Gray SJ. Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium. *J Clin Invest* 1950;29:1614-9.
3. Dern RJ, Weinstein IM, Le Roy CV, Talmage FW, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine: the localization of the drug induced hemolytic defect in primaquine-sensitive individuals. *J Lab Clin Med* 1954;43:303-9.
4. Beutler E. Dern RJ, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine, VII: biochemical studies od drug-sensitive erythrocytes . *J Lab Clin Med* 1955;45:286-95.
5. Beutler E. The glutathione instability of drug-sensitive red cells: a new method for the *in vitro* detection of drug-sensitivity. *J Lab Clin Med* 1957;49:84-95.
6. Beutler E, Robson M, Buttenwieser E. The mechanism of glutathione destruction and protection in drug-sensitive and non-sensitive erythrocytes: *in vitro* studies. *J Lab Clin Med* 1957;36:617-28.
7. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving A. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes**.** *Science* 1956;124:484-5.
8. Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the pentose phosphate pathway. In: Haudin RL, Lux SE, Stossel TP (Ed.). *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Company; 1995. p.1897-1923.
9. Luzzatto L, Metha A, Vulliamy T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Ed.). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Columbus: Mc Graw-Hill; 2001. p. 4517-53.
10. Luzzato L, Poggi V. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency.In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsbur D, Look A T, Fisher DE, Lux SE, (Ed). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood***.** Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009. p. 884-907.
11. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1995; 84:3613-36.
12. Beutler E. Disorders of red cells resulting from enzyme abnormalities. In: Lichtman MA, Prchal J, (Ed.) *Williams Hematology***.** New York: McGraw Hill 2006;603-31.
13. Beutler E. Glucose-6-phosphate deydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008; 111:16-24.
14. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008;371:64-74.
15. Gaetani GF, Parker JC, Kirkman, HN. Intracellular restrain: a basis for the limitation in response to oxidant stress in human erythrocytes containing low activity variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci* 1974;71:3584-7.
16. Clark MR. Senescence of red blood cells: progress and problems. *Physiol Rev* 1998;68:525-7.
17. Cohen CM, Gascard P. Regulation and post translation modification of erythrocyte membrane and membrane-skeletal proteins**.** *Sem Hematol* 1992;29 (4):244-92.
18. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future.Blood. 2008; 112(10):3939-48.
19. Caprari P, Tarzia A, Maffi D, Pasquino MT, Caforio MP, Salvati AM. Junctional sites of erythrocyte skeletal proteins are specific targets of tert-butylhydroperoxide oxidative damage. *Chem Biol Interact* 1995;94:243-58.

20. Lutz HU, Fasler S, Stammler P, Bussolino F, Arese P. Naturally occurring anti-band 3 antibodies and complement in phagocytosis of oxidatively-stressed and in clearance of senescent red blood cells. *Blood Cells* 1998;14:175-95.

21. Metere A, Iorio E, Pietraforte D, Podo F, Minetti M. Peroxynitrite signaling in human erythrocytes: synergistic role of hemoglobin oxidation and band 3 tyrosine phosphorylation. Arch Biochem Biophys 2009 ;484(2):173-82.

22. Pantaleo A, Ferru E, Giribaldi G, Mannu F, Carta F, Matte A, de Franceschi L, Turrini F. Oxidizedand poorly glycosylated band 3 is selectively phosphorylated by Syk kinase to form large membrane clusters in normal and G6PD-deficient red blood cells. Biochem J. 2009 ;418(2):359-67.

23. Caprari P, Bozzi A, Ferroni L, Giuliani A, Furciniti La Chiusa B, Strom R, Salvati AM. Membrane alterations in G6PD and PK deficient erythrocytes exposed to oxidizing agents. *Bioch Med Met Bio* 1991;45:12-27.

24. Beutler E, Duparc S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. *Am J Tro Med Hyg* 2007;77(4):779-89.

25. Myat-Phon-Kyaw, Myint-Oo, Aung-Naing, AyeLwin- Htwe. The use of primaquine in malaria infect patients with red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Myanmar. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:710-3.

26. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S. Phophak N, Srivilairit S, Chalermrut K, Rattanapong Y, Supeeranuntha L, Wilairatana P, Brittenham G, Looareesuwan S. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:720-6.

27. Beutler E, Dern RJ, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. VI. An *in vitro* test for sensitivity of erythrocytes to primaquine. *J Lab Clin Med* 1955; 45:40-50.

28. Szeinberg A, Marks PA. Substances stimulating glucose catabolism by the oxidative reactions of the pentose phosphate pathway i*n human erythrocytes. J Clin Invest 1961;*40: 914-24.

29. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963;61:882-8.

30. Ali NAJ, A-l-Naama LM, Khalid LO. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. East Mediterr Health J 1999;5(3):457-64.

31. Sheth UK, Valame SP, Gupta KC, Baxi AJ, Kulkarni VN, Pispati PK. Tolerability of ibuprofen and flurbiprofen in G6PD deficient subjects: *in vitro* study. *Br J Clin Pharmac*. 1981;11:251-3.

32. Zinkham WH, Oski FA. Henna: a potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1996;97(5):707-9.

33. Welt SI, Jackson EH, Kirkman HN, Parker JC. The effects of certain drugs on the hexose monophosphate shunt of human red cells. *Ann N Y Acad Sci* 1971;179: 625-35.

34. Gaetani GD, Mareni C, Ravazzolo R, Salvidio E,. Haemolytic effect of two sulphonamides evaluate by a new method. *Br J Haematol* 1976;32:183-91.

35. Bloom KE, Brewer GJ, Magon AM, Wetterstroem N. Microsomal incubation test of potentially hemolytic drugs for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:403-9.

36. Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJM, Rowland M. A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of plasmodium vivax in Northwest Frontier Province, Pakistan. PLoS ONE 2008;3(8):e2861. Disponibile all'indirizzo: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002861; ultima consultazione 30/11/2009.

37. Leslie T. Mayan I, Hasan MA. Sulfadoxine-pyrimethamine, Chlorproguanil-Dapsone, or Chloroquine for the treatment of plasmodium vivax malaria in Afghanistan and Pakistan: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(20):2201-9.

38. Glaxo Mith Kline. A Phase I Study to investigate the hemolytic potential of tafenoquine in healthy subjects with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the safety and tolerability of Tafenoquine in acute plasmodium vivax malaria patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Disponibile all'indirizzo: www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=110027&studyId=23692&compound=Tafenoquine; ultima consultazione 30/11/2009.

39. Harinasuta T, Bunnag D, Wernsdorfer WH. A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bull WHO* 1983;61:299-305.

40. Silachamroon U, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Wilairatana P,Chalearmrult K, Mint HY, Maneekan P,White NJ, Gourdeuk VR, Brittenham GM, Looaresuwan S. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:14-8.

41. Alloueche A, Bailey W, Barton S, Bwika J, Chimpeni P, Falade CO, Fehintola FA, Horton J, Jaffar S, Kanyok T, Kremsner PG, Kublin JG, Lang T, Missinou MA, Mikandala C, Oduola AMJ, Premji Z, Robertson L, Sowunmi A, Ward SA, Winstanley PA. Comparison of chlorproguanil-dapsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1843-8.

42. WHO. Chorproguanil/dapsone/artesunate. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2008;2:1

43. Piette WW, Taylor S, Pariser D, Jarrat M, Sheth P, Wilson D. Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:1564-70.

44. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J. Dapsone gel 5% for treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol* 2007;6:981-7.

45. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull WHO* 1989;67:601-11.

46. Salvati AM, Maffi D,Caforio MP, Caprari P, Cianciulli P, Sorrentino F, Amadori S. *Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: fattori di emolisi.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporti ISTISAN 99/19).

47. Agence Francaise de Sécurté Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). *Medicaments et déficit en glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PD). Febbraio 2008.* Disponibile all'indirizzo: http://www.afssaps.fr; ultima consultazione 30/11/2009.

48. Rigattieri S, Silvestri P, Minucci A, Di Russo C, Ferraiuolo G, Giardina B, Capoluongo E, Loschiavo P. Drug-eluting stents in a patient with favism: is the aspirin administration safe? *J Cardiovasc Med* 2008; 9(11):1159-62.

49. Walz B, Riecken B. A young man with acute generalized jaundice and intermittent epigastric pain. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(4):129-32.

50. Worathumrong N, Grimes AJ. The effect of o-salicylate upon pentose phosphate pathway activity in normal and G6PD-deficient red cells. *Br J Haematol* 1975;30(2):225-31.

51. Kaid DA, Benmoussad M, Benamani M, Benahadji M, Messerschmitt J. Hemolytic anemia caused by glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency. *Sem Hop* 1977;53:905-8.

52. Herman S, Ben-Meir S. Overt hemolysis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Israel J Med Sci* 1975;11:340-4.

53. Maffi D, Sorrentino F, Pasquino MT, Caforio MP, Cianciulli P, Caprari P. Clinical, biochemical and molecular features of 507 patients affected by G6PD deficiency in Italy. *Clin Biochem* 2009;42:1861.

54. Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Lena-Russo D, Moalic JL. Homozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and propacetamol-induced hemolysis. *Haematologica* 2001;86(9):987-8.

55. Wright RO, Perry HE, Woolf AD, Shannon MW,. Hemolysis after acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:731-4.

56. Sklar GE. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacotherapy* 2002;22:656-8.

57. Orhan H. Şahin G. *In vitro* effects of NSAIDS and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes. *Exp Toxic Pathol* 2001;53:133-40.

58. Mela Q, Perpignano G, Ruggiero V, Longatti S. Tolerability of tiaprofenic acid in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *Drugs* 1988;35:107-10P

59. Corda R, Carnelli V. Use of the NSAID ketoprofen lysine salt in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in inflammatory disease in children. *Pediatr Med Chir* 1996;18(4):391-4.

60. Singhi SC. Does nimesulide induce haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency? *Acta Paediatr* 2003;92:637-8.

61. Sansone G, Reali S, Sansone R, Allegranza F. Acute hemolytic anemia induced by a pyrazolonic drug in a child with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Haematol*. 1984;72:285-7.

62. Dimopoulos C, Morakis A, Dimopoulos B, Zervas A, Panayiotides N, Doutsias A. Acute hemolytic anemia consequent to administration of nitrofuran and novalgine, in 2 patients with erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase. *J Urol Nephrol* 1973;79:524-8.

63. Çiftçi M, Özmens I, Büyükokuroğlu ME, Pençe S, Küfrevioğlu OI. Effects of metamizol and magnesium sulfate on enzyme activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocyte *in vitro* and rat erythrocyte in vivo. *Clin Biochem* 2001;34:297-302.

64. Kaplan M, Waisman D, Mazor D, Hammerman C, Bader D, Abrahamov A, Meyerstein N. Effect of vitamin K1 on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonatal erythrocytes in vitro. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F218-20.

65. Ballardini E, Fanaro S. Profilassi con la vitamina K nel neonato sano: le strategie adottate. *Prospettive in Pediatria* 2006;36:165-7.

66. Zinkham WH. Peripheral blood and bilirubin values in normal full-term primaquine-sensitive negro infants: effect of vitamin K. *Pediatrics* 1963;31:983-95.

67. Kulwichit W, Torranin P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, vitamin K, and ambiguity in medical textbooks. *Acta Haematol* 2004;111:173-4.

68. Balestrieri C, Serra G, Cauli C, Chessa L, Balestrieri A, Farci P. Treatment of chronic epatiti C in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: is ribavirin harmful? *Blood* 2006;107:3409-10.

69. Bini EJ, Anaud BS, Aytaman A, Samanta A, Cordoba Rellosa ASI, Hines BN,Trevino HH, Mah'moud MA, Weston AP, Pimstone NR, Stancic S, Chang KM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with severe anemia during interferon and ribavirin therapy. *Hepatol* 2005; AASLD Abstracts, p. 648A.

70. Demelia L, Civolani A, Murgia D, Murru A, Sorbello O, Rizzetto M. Tolerability of Peg interferon-α2b and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Hepatol* 2007;46:171-3.

71. Tungsiripat M, Drechsler H, Sarlone C, Amyot K, Laffey E, Aberg J. Prevalence and significance of G6PD deficiency in patients of an urban HIV clinic. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2008;7:88-90.

72. Torres HA, Barnett BJ, Arduino RC. Use of fosamprinovir, a sulfa-containing protease inhibitor, in HIV-infected patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *CID* 2007;44:887-8.

73. Altikat S, Çiftçi M, Büyükokuroğlu ME. *In vitro* effects of some anesthetic drugs on enzymatic activity of humanred blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Polish J Pharmacol* 2002;54:67-71.

74. Abreu MP, Freire CC, Miura RS. Anesthesia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient: case report. *Rev Bras Anestesiol* 2002;52:707-11.

75. Wada R, Hino H, Ando Y, Tateda T. Case of laparoscopic cholecystectomy in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Masui* 2008;57:200-2.

76. Depta AL, Erdös G, Werner C. Anesthesia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: case report and perioverative anesthesiologic management. *Anaesthesist* 2006;55:550-4.

77. Del Massa EC. Ambulatory anesthesia in deficiency glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Internet J Anesthesiol* 2007;11:2-7.

78. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996;14:394-405.

79. Ko CH, Li K, Cheung Ng P, Fung KP, Wong RPO, Chui KM,. Gu GJS, Yung E, Fok TF. Pro-oxidative effects of Chinese herbal medicine on G6PD-deficient erythrocytes in vitro. *Toxicology in vitro* 2008;22:1222-7.

80. Agenzia Italiana del farmaco. Medicinali di origine vegetale tradizionali. Le nuove regole. *Bif* 2007;5:195-199.

81. Fok TF. Neonatal jaundice-traditional Chinese medicine approach. *J Perinatol* 2001;21Suppl1:S98-S100.

82. Ho NK. Traditional Chinese medicine and treatment of neonatal jaundice. *Singapore Med J* 1996;37:645-51.

83. Li AM, Hui J, Chik KW, Li CK, Fok TF. Topical herbal medicine causing haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 2002;91:1012.

84. Katar S, Devecioglu C, Özbek MN, Ecer S. *Clin Exp Dermatol* 2006;32:235-6.

85. Kok AN, Ertekin MV, Ertekin V, Avci B. Henna (Lawsonia inermis Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. *Int J Clin Pract* 2004;58:530-32.

86. Kandil HH, al-Ghanem MM, Sarwat MA, al-Thallb FS. Henna (Lawsonia inermis Linn.) induced haemolysis among G6PD-deficient newborns. A new clinical observation. *Ann Trop Paediatr* 1996;16:287-91.

87. Hume H. Congenital anemias in infancy and early childhood. In: Capon SM, Chambers LQ (Ed.). *New directions in pediatric haematology.* Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1996. p. 1-37.

88. Sarma PS. Oxidative haemolysis after spiramycin . *Postgrad Med J* 1997;73:686-7.

89. Gerr F, Frumkin H, Hodgins P. Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient. *Clin Toxicol* 1994;32:569-75.

90. Browing LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. *Ann Pharmacother* 2005;39:1932-5.

91. Eldad A., Neuman A, Weinberg A, Benmeir P, Rotem M, Wexler MR. Silver sulphadiazine-induced haemolytic anaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient burn patient. *Burns* 1991;17:430-2.

VDA Net

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

- Legislazione
- Legislazione Regionale
- Schede Tecniche Farmaci
- Farmaci Esteri
- G.U. Seconda Parte
- ICD - Malattie
- Bandi di Gara Sanitari
- Circolari Giornaliere
- Prontuario Farmaci SSN
- Veterinaria
- Concorsi Sanitari
- Circolari Fiscali
- Tutela della Privacy
- Dialogo Sanitario
- Indirizzi sanitari
- Le Aziende Informano
- Alleati per la Tua Salute
- Pillole di Salute
- TG Sanità
- Rassegna Stampa
- SMS VDA Net
- Giurisprudenza Sanitaria
- Circolari Sanitarie
- Storico Farmaci
- Sostanze
- Reattivi
- TNM - Tumori Maligni
- VDA Net Consulenze
- Storico Circolari VDA Net
- VDA Net TV
- FarmacoVigilanza
- F.U. e Galenici
- Prodotti Parafarmaceutici
- Corsi e Congressi
- VDA Net Off-Line
- Archivi Vari
- Le Interviste di VDA Net
- DVD VDA Net
- Note Legali
- Tipologie di Accesso
- Servizi Vari
- Mini Prontuario Farmaci

Le Novità in Primo Piano

VDA Net

VDA Net

Tutti i Diritti Riservati

VDA Net