

La digitale: un farmaco da dimenticare?

Salvatore Greco, Lanfranco Antonini, Antonio Auriti, Francesca Leone, Massimo Santini

Dipartimento di Malattie Cardiache, Ospedale San Filippo Neri, Roma

Key words:
Atrial fibrillation;
Digitalis; Heart failure.

For more than 200 years digitalis has been considered of paramount importance in the treatment of heart failure and atrial fibrillation.

The IN-CHF Italian registry shows that prescriptions were reduced from 63.3% in the period 1995-1999 to 40% in the period 2000-2005, a very different trend compared to prescriptions of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, and beta-blockers.

The commercial value of digitalis is much lower than other drugs and it does not seem to be of interest for the pharmaceutical companies. Unfortunately, this is a logical trend in the business world.

For many years the major indications of digitalis have been heart failure and atrial fibrillation. The most important study on efficacy of digitalis in the treatment of heart failure was the DIG trial (1997), which showed no difference in mortality when compared to placebo but significant beneficial effects in reducing hospital admission rates. Many *post-hoc* researches evaluated blood levels of digitalis and proved beneficial effects also on mortality when digoxinemia values were 0.5-0.9 ng/ml.

In conclusion, digitalis should still be considered effective for the treatment of heart failure; therefore prescription modality as well as the range of normal values of digoxinemia should be updated.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (7): 482-490)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 4 dicembre 2007; nuova stesura il 4 marzo 2008; accettato il 5 marzo 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Salvatore Greco

Viale Mazzini, 41
00195 Roma

E-mail: salvatore.greco@gmail.com

Introduzione

Prescrivere oggi un farmaco come la digitale ad un paziente in fibrillazione atriale o con insufficienza cardiaca potrebbe destare qualche perplessità. Si tratta infatti di una molecola nota da oltre due secoli e quindi di larghissimo impiego ma inefficace se impiegata senza una razionale indicazione e addirittura dannosa per digossinemie al di sopra del giusto range terapeutico.

Permangono tuttora numerosi punti ancora controversi, per cui abbiamo ritenuto utile un breve aggiornamento con l'intento di chiarire se esiste al giorno d'oggi una corretta indicazione oppure se, al contrario, è meglio abbandonarla definitivamente, considerate la potenza e l'efficacia di trattamenti farmacologici ed elettrici più moderni.

Noi tutti abbiamo esperienze di farmaci che sembrano aver concluso la loro storia naturale. Non sempre le motivazioni sono comprensibili. Spesso dipendono esclusivamente da esigenze di mercato che nulla hanno a che fare con serie evidenze scientifiche^{1,2}.

Per più di 200 anni la digitale è stata ritenuta da cardiologi e da internisti una sostanza efficace in numerose cardiopatie. Oggigiorno il suo uso è in costante diminuzione. Quali sono le ragioni di questa inversione di tendenza? Si è realmente trattato di un errore così grossolano e prolungato?

Cerchiamo di analizzare le principali condizioni morbose che in passato sono state ritenute suscettibili di miglioramento con trattamento digitalico. Le classiche indicazioni, tuttora oggetto di ricerca, sono state la fibrillazione atriale e l'insufficienza cardiaca.

Come ben sappiamo la medicina è una scienza in continua evoluzione ed il giusto passaggio da una cardiologia empirica verso una basata sull'evidenza ha determinato significativi cambiamenti di molte decisioni cliniche³⁻⁸.

Posizione attuale della digitale secondo le linee guida e nel mondo reale

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) del 2001⁹ sullo scompenso cardiaco cronico assegnavano alla digitale una indicazione di classe I (trattamento che "deve essere somministrato ..."), con la stessa importanza dei diuretici, degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), dei betabloccanti e dell'elettrostimolazione dove necessari (Tabella 1).

Nel settembre 2005, gli aggiornamenti sempre dell'ACC/AHA la collocano in classe IIa: "... è ragionevole somministrarla ma sono necessari ulteriori studi per chia-

Tabella 1. Linee guida dello scompenso cardiaco: indicazioni al trattamento con digitale.

ACC/AHA 2001	Classe I	Senza riferimento al ritmo cardiaco
ACC/AHA 2005	Classe IIa	Senza riferimento al ritmo cardiaco
Linee guida europee 2005	Classe I	In presenza di fibrillazione atriale
	Classe IIa	In presenza di ritmo sinusale

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association.

rirne il giusto rapporto rischio-beneficio¹⁰, mentre rimane in classe I la somministrazione endovenosa in presenza di fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare.

Le linee guida europee sullo scompenso cardiaco cronico del 2005¹¹ si esprimono con minime differenze: indicazione di classe IIa in caso di ritmo sinusale allo scopo di ridurre le ospedalizzazioni per scompenso e classe I in caso di fibrillazione atriale ed insufficienza cardiaca cronica di qualsiasi grado, indipendentemente dalla funzione del ventricolo sinistro. Aggiungono ancora che l'associazione di digitale e betabloccante risulta superiore ai singoli agenti, non tanto per effetto sulla mortalità che rimane immutata, quanto sulle ospedalizzazioni che invece sono significativamente ridotte. Il farmaco inoltre deve essere somministrato con ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici ed eventualmente anche con spironolattone. Secondo le stesse raccomandazioni il dosaggio orale della digitale è di 0.125-0.25 mg/die in pazienti con funzione renale conservata e di 0.0625-0.125 mg (raramente 0.25 mg) nei pazienti anziani o con insufficienza renale.

Il registro italiano osservazionale IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure), di recente pubblicazione¹², analizza le prescrizioni farmacologiche per scompenso cardiaco nel decennio dal 1995 al 2005 in una realtà gestita soprattutto da specialisti cardiologi. Dal 1995 al 1999 furono osservati 9600 pazienti, dal 2000 al 2005 i pazienti aumentarono a 14 255. Dalle valutazioni dei due quinquenni emergono dati molto incoraggianti sull'uso dei betabloccanti la cui percentuale di utilizzo sale dal 18.5% al 51.2% e sui sartani che dal 3.2% raggiungono la quota del 12.4%. Gli ACE-inibitori mostrano una modesta flessione dall'80.5% al 73.9%, forse a causa dell'aumento dei sartani, rimanendo tuttavia su valori soddisfacenti. La percentuale di utilizzo della digitale passa invece dal 63.3% del primo quinquennio al 40% del secondo, con una significativa riduzione.

Breve storia della digitale

Il primo impiego della digitale è abbastanza curioso e risale al 1775 quando al medico scozzese William

Withering (1741-1799), noto anche per le sue pubblicazioni nel campo della botanica, chimica e geologia, fu chiesto di curare un malato in gravissime condizioni di insufficienza cardiaca congestizia, malattia allora conosciuta come "idropisia". In tutta onestà, competenza e professionalità Withering emise una prognosi infausta: non esistevano cure efficaci e il paziente sarebbe morto in breve tempo.

Allora come oggi i pazienti non accettavano di buon grado diagnosi particolarmente gravi emesse anche da medici illustri. Il paziente, anziché agli ambienti scientifici, chiese consiglio ad uno dei molti guaritori che allora affollavano le strade delle città esercitando abusivamente la professione medica. Gli fu prescritto un infuso di erbe allora poco note. In breve tempo ci fu un inaspettato miglioramento. La strana guarigione stimolò la curiosità scientifica di Withering che chiese il contenuto della ricetta. Si trattava di estratti di digitale purpurea.

Successivi tentativi terapeutici con infusi di foglie secche di digitale su 156 pazienti dimostrarono risultati sorprendentemente positivi. Dopo 10 anni di osservazioni, Withering nel 1785 introdusse ufficialmente l'uso della digitale nello scompenso cardiaco con il lavoro "An account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on the dropsy, and some other diseases" (Publ Swinney, Birmingham) che descriveva resoconti sui casi clinici, effetti e tossicità della digitale.

Caratteristiche chimiche, assorbimento e costi

I glucosidi cardiaci hanno caratteristiche strutturali simili tra di loro^{5,6}. La digitale purpurea (digitossina, gitalina), che è stata la prima forma sperimentata clinicamente, non è più in commercio a causa della scarsa maneggevolezza e della frequente tossicità. Sono in commercio solo i preparati di digitale lanata: digossina e lanatoside C.

Le molecole di digitale sono essenzialmente costituite da un nucleo steroideo (aglicone o genina) cui sono legate da una a quattro molecole di uno zucchero, il digitossosio.

Il 60-80% della digossina, che è il preparato oramai più noto ed usato, quando somministrata per via orale, viene assorbita nello stomaco e nella prima parte dell'intestino tenue. Il farmaco, assunto a digiuno per evitare interferenze legate al cibo, ha un'emivita plasmatica media di 34 h circa e per raggiungere lo "steady state" sono necessarie almeno 4 emivite, cioè 1 settimana circa⁴.

In passato, prima dell'avvento di ACE-inibitori, betabloccanti e diuretici, la digitale veniva prescritta con carichi inizialmente elevati (0.75-1.25 mg nell'arco di 24 h) seguiti da mantenimento (0.0625-0.25 mg/die). Il raggiungimento dello "steady state" e di un dosaggio

terapeutico in realtà era difficilmente prevedibile anche con l'aiuto di elaborati nomogrammi che comunque non potevano tener conto di tutte le variabili biologiche individuali: funzione renale, volume di distribuzione, interazioni farmacologiche, ecc.⁶. C'era una elevata possibilità di sottodosaggio o di pericolosi effetti tossici, in pazienti già gravi e potenzialmente esposti a complicazioni aritmiche, soprattutto nelle prime fasi del trattamento di uno scompenso cardiaco severo.

Oggi la digitale viene usata per lo più in associazione ad altri farmaci e si ritiene più sicuro per il paziente iniziare con gli stessi dosaggi di mantenimento che, da una parte, richiedono un maggiore lasso di tempo per il raggiungimento di giusti livelli ematici, dall'altra hanno il vantaggio di risultare più tollerati e meno pericolosi.

Il controllo della digossinemia potrà essere effettuato dopo 1-2 settimane e successivamente ogni 1-3 mesi con prelievi effettuati ad almeno 6-8 h dall'ultima somministrazione⁵.

Il costo della digitale è significativamente contenuto rispetto ad altri farmaci indicati per lo scompenso cardiaco. Una compressa di digossina costa solo 7 centesimi di euro contro i 98 centesimi del valsartan, i 72 del ramipril e i 41 del bisoprololo. Dal punto di vista commerciale non rappresenta certamente un buon investimento e le aziende produttrici non ne promuovono più in nessun modo la vendita.

Principali effetti della digitale

Effetto inotropo positivo

La digitale ha la proprietà di inibire la pompa del sodio bloccando l'ATPasi Na⁺-K⁺. Il risultato finale della complessa catena metabolica che sta alla base del suo meccanismo d'azione è quello di un aumento della concentrazione del calcio citosolico con effetti positivi sull'inotropismo miocardico^{4,6}.

A differenza della maggior parte dei farmaci che aumentano la contrattilità miocardica la digitale, inoltre, ha una caratteristica unica: a dosaggi terapeutici è in grado di aumentare l'inotropismo senza effetti negativi sulla mortalità.

Aumento del tono vagale

In caso di scompenso cardiaco il tono simpatico tende ad aumentare con conseguenze inizialmente favorevoli sulla frequenza cardiaca e sull'inotropismo, finalizzate a ripristinare un'adeguata portata. Tuttavia, per il fenomeno della "down-regulation", i recettori delle catecolamine dopo breve tempo non rispondono efficacemente: l'ipertono adrenergico diventa un meccanismo dannoso a causa dell'aumentato consumo di ossigeno, della riduzione dei tempi diastolici e del riempimento ventricolare^{4,13}.

Allo scopo di dimostrarne sperimentalmente i meccanismi d'azione sul tono neurovegetativo, Ferguson et

al.¹³ somministrarono glicosidi cardioattivi in pazienti con insufficienza cardiaca moderata ed avanzata. La frequenza cardiaca e l'attività nervosa simpatica, misurati in acuto, diminuivano mentre la portata cardiaca e il flusso ematico dell'avambraccio aumentavano.

Per effetto della digitale il bilancio neurovegetativo nello scompenso cardiaco tende a spostarsi verso un'aumentata attività vagale e quindi una riduzione degli effetti negativi simpatico-mediati.

Effetti elettrofisiologici

Il blocco dell'enzima ATPasi Na⁺-K⁺ esercita effetti anche sulle cellule del tessuto di conduzione. A concentrazioni plasmatiche ritenute terapeutiche (1-2 ng/ml) la digossina aumenta il potenziale di membrana del nodo del seno e del nodo atrioventricolare e ne diminuisce l'automatismo. Tali azioni sono vago-mediate e quindi inibite dall'atropina ed assenti nel cuore trapiantato e denervato. La conseguenza più immediata è la bradicardia. Tuttavia, a concentrazioni ematiche più elevate l'aumento del calcio intracellulare comporta un aumento della frequenza spontanea di depolarizzazione diastolica, l'insorgenza di postpotenziali tardivi e l'insorgenza di aritmie rapide atriali e ventricolari.

La digitale nella fibrillazione atriale

La digitale è stata a lungo prescritta in forme parossistiche, persistenti o permanenti di fibrillazione atriale, con vari scopi: rallentare la frequenza cardiaca, ripristinare il ritmo sinusale, trattare l'insufficienza cardiaca associata^{14,15}.

Quando usata con lo scopo di ridurre la frequenza cardiaca, dopo la somministrazione endovenosa, raggiunge il picco d'azione in circa 60 min con un effetto massimo di 4-21 battiti. In caso di somministrazione orale, senza la dose di carico, gli effetti si ottengono dopo 6-7 giorni¹⁶.

Nei pazienti anziani la digitale risulta più efficace che nei giovani. Il farmaco è infatti di scarso effetto se coesiste l'ipertono adrenergico tipico delle fasce di età più giovanili. In questi casi i betabloccanti sono senza dubbio più indicati¹⁷.

Ma la digitale è stata ampiamente usata in passato anche con lo scopo più ambizioso di ripristinare il ritmo sinusale. A tale proposito, per verificarne la reale efficacia, negli anni '80 cominciarono a comparire i primi lavori clinici randomizzati. I trial di Falk et al.¹⁸ del 1987 su 36 pazienti e quello di Jordaens et al.¹⁴ su 40 pazienti dimostrarono che in pazienti in fibrillazione atriale persistente insorta da meno di 72 h il trattamento con digitale non modificava significativamente il ritmo e che il ripristino del ritmo sinusale poteva avvenire spontaneamente entro 24 h dall'inizio dell'osservazione clinica. Risultati sostanzialmente analoghi furono ottenuti nel 1999 dallo studio DAAF (Digitalis in Acute Atrial Fibrillation)¹⁹⁻²¹ su 239 pazienti.

Sulla base di tali evidenze la maggioranza degli autori era concorde sulle seguenti conclusioni: 1) il riposo a letto e l'ospedalizzazione erano comunque efficaci nel riportare il paziente in ritmo sinusale nel 50% circa delle fibrillazioni atriali insorte da 24-48 h: si trattava di ripristino spontaneo, 2) la digitale riduceva significativamente la frequenza cardiaca media, 3) l'uso della digitale ad elevati dosaggi non era privo di effetti collaterali anche gravi.

Per quanto riguarda la cardioversione elettrica dei pazienti in fibrillazione atriale persistente e già in trattamento digitalico, le linee guida ACC/AHA sulla fibrillazione atriale²² raccomandano di non interrompere né dosare il farmaco nel sangue a meno che non sussistano chiari segni elettrocardiografici o clinici di digossinemia elevata. Se al contrario c'è un fondato sospetto clinico-strumentale di iperdosaggio o tossicità, una volta interrotto il farmaco, la cardioversione elettrica potrà essere eseguita dopo almeno 24/48 h dalla scomparsa di segni o sintomi e comunque solo quando la digossinemia sarà rientrata nel range terapeutico.

L'iperdosaggio o la tossicità digitalica, la cui definizione esatta come vedremo non è semplice quanto si potrebbe credere, rappresentano una controindicazione pressoché assoluta alla cardioversione elettrica, per la possibilità di innesco di aritmie ventricolari difficilmente interrompibili²³.

La digitale nell'insufficienza cardiaca cronica

Nonostante il farmaco fosse stato ritenuto da oltre due secoli uno dei cardini della terapia dello scompenso cardiaco, fino al 1993 non esistevano evidenze scientifiche che potessero confermarne l'indicazione. I primi studi clinici controllati di un certo rilievo furono il PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin)²⁴ e il RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme)²⁵. Si trattava in realtà di studi di "sospensione" di terapia digitalica, rispettivamente su due piccoli gruppi di 46 e 178 pazienti.

Rispetto ai pazienti che mantenevano il trattamento, i pazienti che al contrario lo sospendevano erano soggetti a riduzione della frazione di eiezione e della capacità di esercizio fisico, peggioramento dei segni di insufficienza cardiaca, aumento della frequenza cardiaca e del peso corporeo. Tutte differenze statisticamente significative che dimostravano inequivocabilmente i benefici del farmaco.

Oggi un protocollo come quello del RADIANCE non sarebbe più consentito dai comitati etici, infatti gli stessi pazienti rientrerebbero nei criteri SCD-HeFT per l'impianto di defibrillatore.

Il DIG trial

Il DIG (Digitalis Investigation Group) trial, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel febbraio

1997, rappresenta lo studio più esteso finora eseguito sull'uso della digitale in pazienti con insufficienza cardiaca²⁶.

I dati, raccolti da 302 centri clinici degli Stati Uniti e del Canada, riguardano 7788 pazienti con criteri di arruolamento che prevedevano semplicemente la diagnosi clinica di insufficienza cardiaca in classe funzionale NYHA II e III (Tabella 2). I pazienti furono inizialmente divisi in due gruppi: il primo, più numeroso, di 6800 pazienti la cui frazione di eiezione era <45%, il secondo di 988 pazienti e frazione di eiezione ≥45%. I due gruppi furono a loro volta randomizzati al trattamento con digitale o con placebo. L'età media era di 65 anni e il 22% era di sesso femminile. Tutti erano in ritmo sinusale e sotto una terapia che prevedeva anche ACE-inibitori e diuretici. Due erano gli endpoint principali: la mortalità per tutte le cause ed i nuovi ricoveri per insufficienza cardiaca.

Dopo il carico orale previsto da un apposito nomogramma, la dose media giornaliera di digossina *per os* fu stabilita a 0.25 mg. A distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento, tutti i pazienti presentavano una digossinemia entro il range di 0.5-2 ng/ml.

Alla fine del follow-up medio di 37 mesi, la sopravvivenza totale mostrò solo una modesta tendenza, che non raggiungeva la significatività statistica ($p = 0.06$), a vantaggio del gruppo digossina (35.1%) rispetto al gruppo placebo (34.8%). C'era invece una differenza altamente significativa relativa alla riduzione delle ospedalizzazioni per aggravamento dell'insufficienza cardiaca: il 26.8% del gruppo digitale contro il 34.7% del gruppo placebo ($p < 0.001$).

Un'analisi successiva sugli stessi pazienti dimostrò anche che non c'erano differenze significative nei due gruppi dicotomizzati dalla frazione di eiezione di 45%²⁷, sia riguardo alla mortalità per tutte le cause che alle ospedalizzazioni.

Nell'11.9% dei pazienti in trattamento digitalico fu posto il sospetto clinico di tossicità digitalica e nel 16.5% di tale percentuale si rese necessaria l'ospedalizzazione. Le cause più frequenti di ricovero furono le

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti e criteri di inclusione del DIG trial.

N. pazienti	7788 da 302 centri clinici degli Stati Uniti
Età (anni)	65
Sesso femminile (%)	22
Classe funzionale NYHA	II-III
Frazione di eiezione	6800 pazienti <45%, 988 pazienti ≥45%
Terapia associata	ACE-inibitori e diuretici
Endpoint principali	Mortalità per tutte le cause, nuovi ricoveri per insufficienza cardiaca
Durata follow-up (mesi)	37

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

aritmie: fibrillazione o tachicardia ventricolare (1.1%), tachicardia sopraventricolare (2.5%), blocco atrioventricolare di II e III grado (1.2%).

Il DIG trial rappresenta tuttora lo studio di dimensioni più ampie mai eseguito sull'uso della digitale. I risultati, deludenti soprattutto relativamente alla mortalità, provocarono subito una drastica contrazione dell'impiego del farmaco. Gli effetti influenzarono anche le nostre realtà cardiologiche e, come risulta evidente anche dallo studio osservazionale IN-CHF¹², le prescrizioni di digitale si ridussero significativamente.

In realtà tale tendenza non sembra del tutto giustificata se si considerano gli effetti ampiamente favorevoli sulle ospedalizzazioni, sulla riduzione dei costi di degenza e presumibilmente sulla qualità di vita (tale analisi peraltro non era stata prevista) di un farmaco di basso costo e di comoda posologia. I dati scoraggianti relativi all'assenza di riduzione di mortalità non convinsero alcuni ricercatori che avviarono analisi retrospettive.

Analisi post-hoc del DIG trial

Alcuni anni dopo la pubblicazione dello studio, Ahmed et al.²⁸ rianalizzarono i dati e pubblicarono una analisi retrospettiva che considerava sia il dosaggio della digitale che la digossinemia, il cui target terapeutico era stato precedentemente definito tra 0.5 e 2 ng/ml. L'endpoint principale era la mortalità globale.

Questa volta i pazienti furono divisi in tre gruppi: uno con digossinemia tra 0.5 e 0.9 ng/ml, l'altro con digossinemia ≥ 1 ng/ml, il terzo assumeva placebo.

La differenza di mortalità risultò statisticamente significativa: 29% quello con bassa digossinemia, 42% quello con digossinemia elevata e 35.1% nel gruppo placebo. Tali differenze erano tutte significative ($p < 0.01$) e non si modificavano dopo la correzione per i principali cofattori considerati: età, sesso, razza, indice di massa corporea e pregresso infarto miocardico.

Dopo il DIG trial, forse anche a causa degli scarsi interessi commerciali sulla sostanza, non furono più eseguiti studi clinici randomizzati e controllati, ma solo analisi retrospettive che dimostrarono analoghi benefici sulla mortalità^{4,7,29}.

Tuttavia, se si considerano i maggiori trial sullo scompenso e sulla fibrillazione atriale che stanno tuttora guidando i percorsi terapeutici, si può osservare che la digitale, come il resto della terapia tradizionale, non è stata mai esclusa *a priori*, anzi è stata considerata tra i farmaci ritenuti utili e da non interrompere.

La digitale alla luce dei grandi trial

Per capire sotto quale luce viene oggi considerata la digitale sembra utile considerare i disegni ed i risultati di alcuni grandi trial che in un certo senso hanno modificato le nostre scelte terapeutiche.

Nello studio Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure)³⁰, disegnato allo scopo di valutare gli effetti del val-

sartan nell'insufficienza cardiaca, il background di terapia fu mantenuto ed i pazienti, nel corso dello studio, continuavano ad assumere diuretici (85.5%), betabloccanti (34.8%), ACE-inibitori (92.7%) e digitale (67.4%).

Lo studio CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)³¹ valutò gli effetti del candesartan sulla mortalità e la morbilità per insufficienza cardiaca. La terapia standard non fu interrotta e comprendeva i betabloccanti (54.5%), i diuretici (88%), gli antagonisti dell'aldosterone (20.1%) e la digitale (52.7%).

Il CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)³² valutò gli effetti del bisoprololo sull'insufficienza cardiaca. Furono inclusi sia pazienti in ritmo sinusale che in fibrillazione atriale. Il 43.3% dei pazienti in ritmo sinusale e l'84.5% di quelli in fibrillazione atriale assumevano la digitale oltre che altri farmaci convenzionali. Nell'analisi multivariata il trattamento con digossina non influenzava la mortalità ($p = 0.094$), mentre riduceva le ospedalizzazioni ($p = 0.0001$).

Lo studio CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure)³³ dimostrò effetti benefici della terapia elettrica resincronizzante sulla mortalità e le ospedalizzazioni per eventi cardiaci maggiori di selezionati pazienti con insufficienza cardiaca ($p = 0.001$). Il trattamento digitalico fu mantenuto nei due gruppi randomizzati (45 e 40%).

Nello studio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)³⁴ il 70.6% dei pazienti randomizzati al controllo della frequenza e il 54% dei pazienti randomizzati al controllo del ritmo assumevano la digitale.

Nello studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure)³⁵ i tre bracci randomizzati (placebo, amiodarone e defibrillatore) assumevano anche la digitale (67, 73 e 70%, rispettivamente).

Nei trial EURIDIS e ADONIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedrone for the Maintenance of Sinus Rhythm)³⁶ si studiò l'efficacia del dronedrone nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente. La terapia standard non fu interrotta: il 23.2% del gruppo placebo e il 17.5% del gruppo dronedrone continuarono ad assumere la digossina.

L'analisi dei protocolli degli studi citati non consente purtroppo di chiarire con esattezza le motivazioni per cui una buona parte e talvolta la maggioranza dei pazienti inclusi assumeva la digitale. È possibile che, al fine di semplificare i protocolli, siano state mantenute tutte le terapie già in atto, purché non interferenti con gli obiettivi previsti.

È tuttavia possibile fare alcune considerazioni a proposito:

- al giorno d'oggi sembra difficile programmare e finanziare uno studio di adeguate dimensioni su un farmaco di bassissimo impatto commerciale e per certi versi ritenuto "superato" o di "scarsa efficacia" come la digitale. Quindi, seppure indirettamente, è opportuno

considerare i lavori che, nonostante fossero ritagliati con finalità differenti, hanno utilizzato il farmaco;

- per una giusta applicazione pratica dei megatrial e quindi per mantenerne i risultati positivi in termini di mortalità e morbilità, sarebbe indicato applicare interamente i trattamenti previsti, digitale compresa;
- in ultima ipotesi non sembra dimostrabile che, eliminando la digitale dai trattamenti, i risultati sarebbero stati analoghi.

La digitale nel sesso femminile

Nel DIG trial il sesso femminile rappresentava solo il 22% della popolazione. Nel mondo reale, le pazienti con insufficienza cardiaca raggiungono invece il 50% di tutti i casi^{9,10}.

Nello stesso studio, mentre nel sesso maschile la mortalità per tutte le cause non mostrava differenze tra gruppo in trattamento e gruppo placebo, nelle donne le cose andavano peggio: nel gruppo in trattamento la mortalità era più elevata (33.1 vs 28.9%, $p = 0.034$).

Se consideriamo tuttavia le analisi *post-hoc*^{37,38}, si può rilevare che per valori di digossinemia tra 0.5-0.9 ng/ml anche il sesso femminile trae benefici riguardo alla mortalità e senza differenze significative tra i due sessi ($p = 0.917$).

Per maggiori chiarezze, un gruppo svedese, allo scopo di studiare possibili differenze, condusse una ricerca su 620 pazienti di entrambi i sessi con insufficienza cardiaca e in trattamento digitalico³⁹. Somministrando gli stessi dosaggi di digitale (0.17 mg/die in media) la digossinemia raggiungeva valori nettamente diversi nei due sessi (1.21 ng/ml negli uomini e 1.54 ng/ml nelle donne, $p < 0.002$). Inoltre, nelle donne furono descritte maggiori reazioni avverse ($p = 0.002$) ed un maggior numero di pazienti con digossinemia > 2.5 ng/ml ($p = 0.005$). Gli autori osservarono infine che il rischio di mortalità era in ogni caso più elevato quando la digossinemia superava il valore di 1 ng/ml. Pur senza chiarire i motivi di tali differenze, concludevano raccomandando particolare attenzione al dosaggio appropriato ed a frequenti controlli della digossinemia, soprattutto nel sesso femminile.

Interazioni farmacologiche

I diuretici dell'ansa sono tra i farmaci più frequentemente usati nei pazienti con insufficienza cardiaca¹⁰. La digitale, per il suo meccanismo d'azione sull'enzima ATPasi $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ interferisce, come i diuretici, sull'omeostasi del potassio con il risultato di un possibile innesco di aritmie legate principalmente all'ipopotassiemia.

La claritromicina viene spesso usata per eliminare l'*Helicobacter pylori* ed è un antibiotico di largo impiego in medicina generale. In uno studio su 26 pazienti⁴⁰, nell'11% dei casi la sua associazione con la digitale aumentò la digossinemia al di sopra dei livelli terapeutici. Analoghi effetti di iperdosaggio sono possibili con antibiotici come l'eritromicina, le tetraciline e la

rifampicina, che agiscono attraverso un meccanismo di inibizione di batteri in grado di inattivare a loro volta la digitale. Il risultato finale è quello di un aumento dell'assorbimento e dei livelli ematici del farmaco.

La chinidina, il propafenone, il verapamil e l'amiodarone sono spesso usati a scopo antiaritmico in pazienti che fanno anche uso di digitale, modificandone l'assorbimento, la clearance e il volume di distribuzione con il risultato finale di aumento della concentrazione ematica e di possibile tossicità.

Esistono al contrario farmaci come la neomicina, la sulfasalazina, la colestiramina e la metoclopramide in grado di ridurre l'assorbimento intestinale e quindi di abbassarne i livelli ematici.

I pazienti con ipotiroidismo sono poco sensibili al trattamento digitalico e possono richiedere un dosaggio maggiore.

L'associazione dei betabloccanti e digitale, indicata spesso in pazienti in fibrillazione atriale o insufficienza cardiaca, esercita effetti additivi sul nodo atrioventricolare con possibilità di blocchi avanzati.

Non si tratta in conclusione di controindicazioni all'uso del farmaco, ma piuttosto una sorta di "caveat" verso una maggiore attenzione ed un frequente dosaggio dei livelli sierici: una vera e propria regola ogniqualvolta venga prescritta.

Tossicità digitalica

Nonostante le notevoli esperienze accumulate da più di due secoli nell'uso della digitale, esistono ancora notevoli incertezze sul dosaggio, sul controllo del farmaco e perfino sulla definizione di "tossicità da digitale"⁴¹. Analoghi livelli di digossinemia e di dosaggio possono infatti determinare, indipendentemente da età, sesso e funzione renale, una efficace azione terapeutica oppure sintomi di iperdosaggio o addirittura tossicità: una sorta di "overlap" ancora senza una chiara spiegazione.

I più frequenti sintomi di tossicità sono i seguenti: nausea, astenia, confusione mentale, anoressia, vomito, diarrea, dolori addominali, disturbi del ritmo cardiaco: blocchi atrioventricolari, bradicardia < 40 b/min, tachicardia giunzionale, tachicardia ventricolare non sostenuta, fibrillazione atriale a bassa frequenza^{42,43}. Sono aspecifici e si possono confondere con i sintomi della stessa insufficienza cardiaca.

Contrariamente a quanto si possa ritenere, la diagnosi di tossicità digitalica non è scontata né facile, spesso si può emettere solo *a posteriori* e non si basa semplicemente sui valori di digossinemia. Si può ritenere "certa" solo quando, con la sospensione del farmaco, oltre che l'abbassamento dei valori di digossinemia, si osserva anche la scomparsa di segni e sintomi. Se invece questi ultimi persistono nonostante la normalizzazione della digossinemia, l'intossicazione deve ritenersi "possibile". Se i sintomi sono chiaramente attribuibili ad altre condizioni cliniche associate, l'intossicazione digitalica, anche in presenza di valori elevati di digossinemia, potrà essere ragionevolmente esclusa.

Tabella 3. Suggerimenti per un uso razionale della digitale.

Quando prescriverla	Come prescriverla e controllarla	Quando non prescriverla
Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica, in fibrillazione atriale o in ritmo sinusale, indipendentemente dal sesso	Iniziare direttamente con dosaggi orali di mantenimento (0.0625-0.125 mg/die)	Fibrillazione atriale a bassa frequenza
Fibrillazione atriale ad alta frequenza in pazienti con controindicazione (o anche in associazione) a betabloccanti e/o calcioantagonisti, in assenza di preeccitazione ventricolare	Dosare la digossinemia dopo 2 settimane ed ogni 3-6 mesi e mantenerla tra 0.5 e 0.9 ng/ml Particolare attenzione nel sesso femminile, negli anziani e nell'insufficienza renale	Fibrillazione atriale in assenza di insufficienza cardiaca Nel tentativo di ripristinare o mantenere il ritmo sinusale Presenza di preeccitazione ventricolare

In ogni caso, prima di avere certezze, è più prudente usare il termine di “iperdosaggio” piuttosto che di “intossicazione” quando la digossinemia supera il range terapeutico che, come abbiamo già visto, è fissato oggi a 0.5-0.9 ng/ml⁴².

Per stabilire i giusti livelli ematici del farmaco è indispensabile che il prelievo ematico sia eseguito ad almeno 6 h dall'ultima somministrazione. Prelievi troppo precoci, “predistribuzionali”, possono infatti risultare in livelli abnormemente elevati, causare ingiustificati allarmi, sprechi di risorse e indurre a diagnosi e trattamenti errati⁴¹.

Il livello di cut-off ritenuto oltre il range terapeutico è stato finora stabilito a 2 ng/ml. Tale limite viene superato dal 2 al 4.1% dei pazienti in trattamento. La mortalità totale per qualsiasi causa di tale piccolo gruppo di pazienti è elevata e raggiunge il 14.5%^{42,43}.

I fattori principali che predispongono all'intossicazione digitalica sono: il deterioramento della funzione renale, l'età avanzata, il sesso femminile e le interazioni con farmaci, soprattutto quelli che modificano le concentrazioni degli elettroliti ematici.

Il trattamento di una possibile intossicazione digitalica non segue un percorso validato e preconstituito: va infatti dalla semplice sospensione del farmaco, quando i sintomi sono sfumati e lievi, alla somministrazione di sostanze come atropina o antiaritmici, alla correzione della disionia, all'impianto di uno stimolatore cardiaco temporaneo e, solo nei casi più gravi e potenzialmente letali, alla somministrazione dei frammenti anticorpali Fab specifici per la digitale, reperibili soprattutto presso i centri antiveleni⁴²⁻⁴⁴.

Conclusioni

La sempre più scarsa utilizzazione della digitale nello scenario dei moderni trattamenti del cardiopatico, in parte motivata da raccomandazioni e linee guida internazionali, non sembra in realtà per molti versi fondata su evidenze cliniche.

Oggi sono infatti poco considerati i benefici statisticamente dimostrati sulla riduzione dei ricoveri per insufficienza cardiaca e vengono forse enfatizzati possibili effetti sulla mortalità.

In realtà le analisi *post-hoc*, pur con i loro limiti metodologici, hanno dimostrato benefici anche sulla sopravvivenza, quando il farmaco venga somministrato nell'interno di un range di digossinemia che si colloca tra 0.5 e 0.9 ng/ml, cioè al di sotto di quanto è stato finora consigliato e di quanto tuttora viene stabilito come riferimento dalla maggior parte dei laboratori di analisi cliniche.

Al di sopra di questi valori non sono stati dimostrati effetti di riduzione della mortalità totale, anzi per il sesso femminile la mortalità può aumentare significativamente.

Allo scopo di evitare casi di iperdosaggio si ritiene poco indicato somministrare inizialmente carichi orali, è invece consigliabile partire direttamente con le dosi di mantenimento e raggiungere i livelli terapeutici nel giro di 6-8 giorni. Le condizioni a maggior rischio di iperdosaggio digitalico, cioè il sesso femminile, l'insufficienza renale e l'età avanzata, richiedono particolare attenzione riguardo alla somministrazione del farmaco stesso e ai controlli della digossinemia.

Ritornando quindi al quesito iniziale, possiamo concludere che sarebbe un errore escludere la digitale dal nostro cosiddetto “armamentario terapeutico” e che non è affatto un farmaco da dimenticare, al contrario, senz'altro da prescrivere in casi selezionati e controllati (Tabella 3).

Riassunto

Per oltre 200 anni la digitale è stata considerata di fondamentale importanza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e della fibrillazione atriale.

I dati del registro italiano IN-CHF sullo scompenso cardiaco dimostrano che la sua prescrizione si è ridotta dal 63.3% del quinquennio 1995-1999 al 40% del quinquennio 2000-2005, in controtendenza rispetto agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ai sartani e ai betabloccanti.

Il valore commerciale della digitale è molto più basso di altri farmaci e questo sembra non suscitare l'interesse delle aziende farmaceutiche. Questa purtroppo è una regola del mondo degli affari.

Per molti anni le più comuni indicazioni alla digitale sono state l'insufficienza cardiaca e la fibrillazione atriale. Lo studio più importante sull'uso della digitale nello scompenso è il DIG trial (1997), che non ha dimostrato differenze significative rispetto al placebo se si considera la mortalità globale. C'era inve-

ce una differenza significativa relativa alla riduzione dei ricoveri in ospedale. Gli studi *post-hoc* hanno dimostrato effetti benefici anche sulla sopravvivenza quando i livelli di digossinemia si mantengono tra 0.5-0.9 ng/ml.

In conclusione, la digitale dovrebbe essere considerata efficace nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, tuttavia le modalità di somministrazione come anche i valori considerati normali di digossinemia dovrebbero essere aggiornati.

Parole chiave: Digitale; Fibrillazione atriale; Scopenso cardiaco.

Bibliografia

1. Brophy JM. Rehabilitating digoxin. *Eur Heart J* 2006; 27: 127-9.
2. Wasserstrom JA, Aistrup GL. Digitalis: new actions for an old drug. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1781-H1793.
3. Gheorghide M, Kirkwoods F, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109: 2959-64.
4. Gheorghide M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113: 2556-64.
5. Hallberg P, Michaelsson K, Melhus H. Digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 661-3.
6. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999; 99: 1265-70.
7. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-53.
8. Morris SA, Hatcher HF, Reddy DK. Digoxin therapy for heart failure: an update. *Am Fam Physician* 2006; 74: 613-8.
9. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA 2001 guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
12. Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Di Lenarda A; Area Scopenso ANMCO. Temporal trends in pharmacological therapy in the IN-CHF registry from 1995 to 2005. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 102-6.
13. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989; 80: 65-77.
14. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997; 18: 643-8.
15. Joseph AP, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone, and digoxin for the reversion of new-onset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 1-9.
16. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-10.
17. Lanan F, Salvatici R, Castillo G, Montecinos A, Stockins B, Molina E. Comparison between digoxin and atenolol in chronic atrial fibrillation. *Rev Med Chil* 1995; 123: 1252-62.
18. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503-6.
19. Hornestam B, Held P, Edvardsson N. Effects of digoxin on electrocardiogram in patients with acute atrial fibrillation, a randomized, placebo-controlled study. Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Clin Cardiol* 1999; 22: 96-102.
20. Hornestam B, Jerling M, Karlsson MO, Held P; DAAF Trial Group. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 747-55.
21. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649-54.
22. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
23. Kummer JL, Nair R, Krishnan SC. Images in cardiovascular medicine. Bidirectional ventricular tachycardia caused by digitalis toxicity. *Circulation* 2006; 113: e156-e157.
24. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
25. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
26. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
27. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397-403.

28. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-86.
29. Wehrmacher WH. Digitalis treatment decreases mortality and morbidity in heart failure patients. Reanalysis of digitalis treatment. *Cardiology* 2007; 108: 157-8.
30. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
31. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
32. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
33. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
34. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
36. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
37. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497-504.
38. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Predictors of mortality and hospitalization in women with heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Ther* 2006; 13: 325-31.
39. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.
40. Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, et al. Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin. *Farm Hosp* 2005; 29: 209-13.
41. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 1990; 120: 1189-94.
42. Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2444-9.
43. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990; 81: 1744-52.
44. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, et al. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 590-8.