

# LA DIGITALE OGGI: LO STATO DELL'ARTE DOPO DUE SECOLI DI IMPIEGO

*E. Gronda, M. Mangiavacchi, D. Pini*

Unità Operativa di Cardiologia Clinica,  
Centro Terapia dello Scompenso e dell'Insufficienza Cardiaca,  
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.

Sebbene per circa due secoli l'uso dei glicosidi cardiaci nel trattamento dello scompenso cardiaco sia stato sostenuto da evidenze di tipo aneddotiche, la controversia circa l'efficacia del farmaco nelle indicazioni più usuali era presente già nel secolo scorso, come emerge dalle posizioni di due padri nobili della cardiologia: il londinese Sir James Mac Kenzie ed il bostoniano Henry Christian. Il primo sosteneva l'uso della digitale solo nei pazienti che presentavano aritmie sopraventricolari come la fibrillazione atriale, mentre il secondo affermava: «la digitale... ha un marcato effetto benefico sui segni e sintomi che si manifestano nei pazienti con scompenso cardiaco, questo beneficio compare sia in assenza che in presenza di polso irregolare»<sup>1</sup>.

Questa polemica non si è sopita nemmeno dopo la pubblicazione dei dati del più ampio studio controllato sugli effetti di questo farmaco nella cura dell'insufficienza cardiaca: il DIG (Digitalis Investigation Group) trial<sup>2</sup>.

## **L'effetto farmacologico della digitale**

### ***a. sul miocardio***

L'effetto inotropico della digitale deriva dalla capacità della molecola di legarsi alla pompa di membrana Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi dipendente, e di inibirne la funzione. A dosi terapeutiche, la moderata inibizione della pompa di membrana comporta l'incremento del sodio intracellulare a fronte dell'incremento del potassio extracellulare. L'aumento della concentrazione del sodio nella cellula miocardica comporta, durante la fase di depolarizzazione, un incremento dello scambio con il calcio attraverso la membrana citoplasmatica; questo determina l'effetto inotropo positivo osservato con la somministrazione del farmaco<sup>3</sup>.

L'effetto inotropico è stato verificato sperimentalmente su preparati ani-

mali ed umani di muscolo papillare isolato ed è riproducibile nel muscolo dei ventricoli e degli atri proveniente da cuori normali o da cuori insufficienti. In entrambi i casi la curva pressione-volume intraventricolare viene spostata in alto ed a sinistra. Il risultato è la riduzione della pressione di riempimento delle camere cardiache e la riduzione del loro volume in sistole ed in diastole, con incremento della frazione d'eiezione <sup>4,5</sup>.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca la digitale rallenta la frequenza cardiaca come conseguenza del miglioramento del compenso cardiocircolatorio e dell'attenuazione dell'attivazione simpatica. Nei pazienti con fibrillazione atriale, inoltre, rallenta la frequenza ventricolare aumentando l'attività parasimpatica.

A questo scopo, l'associazione con il carvedilolo raggiunge un effetto superiore a quello conseguito dalle due molecole somministrate singolarmente <sup>6</sup>.

#### ***b. Sui vasi periferici***

Nei pazienti con scompenso cardiaco la digitale è in grado di indurre vasodilatazione venosa e di ridurre la pressione venosa centrale, di incrementare la portata cardiocircolatoria e di ridurre le resistenze vascolari periferiche. Questo effetto è inoltre mediato dalla soppressione del riflesso vasocostrittore baromediato <sup>7</sup>.

#### ***c. Sul circolo coronarico***

La digitale in alta concentrazione locale può determinare vasocostrizione coronarica; per questo non è consigliabile la somministrazione endovenosa rapida <sup>3</sup>.

#### ***d. Sui baroriflessi***

La digitale normalizza rapidamente la risposta dei baroriflessi attenuata dagli effetti dell'insufficienza cardiaca. La rapida e profonda modificazione del tono adrenergico è normalmente osservabile prima della comparsa degli effetti emodinamici, così che vi è una dissociazione tra effetto neuro-ormonale ed emodinamico, ed è assimilabile a quella dei farmaci anti neuro-ormonali <sup>8,9</sup>.

#### ***e. Sui neuro-ormoni***

La digitale ha dimostrato, in studi ripetuti e confermati nei pazienti con insufficienza cardiaca, di ridurre la concentrazione di norepinefrina, di aldosterone e di renina nel plasma <sup>3,8,9</sup>.

#### ***f. Sulla diuresi***

Il meccanismo con cui la digitale induce la diuresi nei pazienti con scompenso cardiaco è multifattoriale; esso dipende: 1) dalla vasodilatazione, 2) dall'aumento della portata cardiocircolatoria e quindi della perfusione renale, 3) dall'inibizione del riassorbimento di sodio, per inibizione della pompa sodio potassio tubulare, 4) dall'aumento della secrezione di peptide natriuretico <sup>7</sup>.

In sintesi, nei pazienti con insufficienza cardiaca i molteplici effetti della digitale sono:

- l'effetto inotropo positivo
- il rallentamento della frequenza cardiaca
- la vasodilatazione
- l'aumento della sensibilità barorecettoriale
- la riduzione della concentrazione dei neuro-ormoni plasmatici
- l'aumento del tono vagale
- l'azione positiva sulla diuresi.

L'uso della digitale è raccomandato dalle linee guida dell'ACC/AHA con classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B, per l'insufficienza cardiaca sistolica e IIb, livello di evidenza C, per l'insufficienza cardiaca a funzione sistolica conservata <sup>10</sup>.

Nonostante i benefici effetti del farmaco e le raccomandazioni delle linee guida, l'uso della digitale è andato scemando negli anni, tanto che nell'“Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) <sup>11</sup> Registry”, solo il 30% dei pazienti con disfunzione sistolica erano stati trattati con digitale prima dell'ammissione in ospedale. La digitale fu poi aggiunta solo nell'8% prima della dimissione, nonostante la persistenza di segni e di sintomi di scompenso cardiaco con la terapia instaurata con ACE-I/sartani, beta-bloccanti e diuretici.

La ragione di questa disaffezione nella prescrizione della digitale ha molte ragioni, essa si può definire come farmaco “orfano” di sponsor commerciali per il basso costo mentre le sue numerose qualità sono state messe in ombra dagli effetti dei farmaci indicati come “life saving”: ACE-I/sartani, beta-bloccanti e antialdosteronici.

### **Gli studi PROVED e RADIANCE <sup>12,13</sup>**

Nello studio RADIANCE si è potuto osservare l'effetto clinico e strumentale di tre diverse concentrazioni di digossina nel siero: segnatamente tra 0.5 e 0.9 ng/ml, tra 0.9 e 1.2 ng/ml, e maggiore di 1.2 ng/ml, valutando gli effetti sulla frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, sulla capacità funzionale e sull'esito dei pazienti. La frazione d'eiezione nei pazienti che non assumevano la digitale si riduceva, mentre cresceva in modo altamente significativo in quelli trattati con digossina; ugualmente la capacità funzionale misurata al treadmill aumentava significativamente nei soggetti trattati, ma non nei soggetti che non erano stati trattati. L'analisi multivariata Cox ha dimostrato che il rischio di deterioramento del compenso era significativamente più basso nei tre sottogruppi che assumevano digitale anche dopo che i dati erano stati aggiustati per l'età, per la frazione d'eiezione, per la durata dello sforzo e per lo sviluppo di deterioramento del compenso. L'incidenza di recidiva di scompenso era del 30% nel gruppo trattato con placebo, mentre nei 3 sottogruppi trattati con digossina era del 6%, del 9% e del 12%, ( $p < 0.02$ , nei pazienti in placebo verso gli altri sottogruppi).

L'analisi dei dati dello studio PROVED ha evidenziato che l'impiego sistematico della digitale in soggetti con insufficienza cardiaca cronica di tipo sistolico ridurrebbe in modo altamente significativo la spesa annuale per ospedalizzazione, con un impatto di svariate centinaia di milioni di dollari sulla spesa sanitaria.

Un'analisi separata dei data base PROVED e RADIANCE ha confermato

la stessa significativa riduzione dei costi collegati alle ospedalizzazioni nei pazienti che assumevano digossina <sup>14,15</sup>.

Lo studio DIG <sup>2</sup> è stato un ampio studio relativamente semplice, sponsorizzato dall'NIH, disegnato per valutare la mortalità in pazienti con scompenso cardiaco in ritmo sinusale con FE  $\leq 45\%$  (Studio DIG principale) o con FE  $> 45\%$  (Studio DIG ancillare).

Lo studio ha randomizzato 7788 pazienti. Lo studio DIG principale ha incluso 6800 pazienti con depressa frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS  $\leq 45\%$ ). Sebbene dai risultati dello studio la digossina non abbia ridotto la mortalità globale, la mortalità e le ospedalizzazioni per scompenso sono state significativamente diminuite nel braccio trattato.

La mortalità collegata ad eventi cardiovascolari e ad eventi aritmici è apparsa più elevata (15% verso 13%) nei pazienti trattati, mentre sottogruppi predefiniti di pazienti ad alto rischio hanno avuto un maggior beneficio dalla digitale: nei pazienti con FEVS  $< 25\%$  la riduzione del rischio relativo per l'end point combinato mortalità per scompenso o ricovero per scompenso è stata del 32%, nei pazienti con indice cardiotoracico  $> 55\%$  alla radiografia del torace è stata del 31%, nei pazienti con classe NYHA III/IV è stata del 30% (Fig. 1).

Il ricorso all'incremento della dose dei farmaci o alla digitale "open label" per deterioramento del quadro clinico è stato significativamente più elevato nel gruppo placebo. Sebbene il 50% dei pazienti dello studio avessero assunto la digitale per la prima volta dopo l'arruolamento avendone un netto miglioramento della prognosi, l'entità del miglioramento clinico è stata assimilabile a quella degli altri pazienti già trattati. I casi di ospedalizzazione per tossicità da digitale sono stati il 2% nel braccio trattato e lo 0.9% nel braccio controllo, mentre i casi di tossicità segnalati nello studio sono stati l'11.9% nel

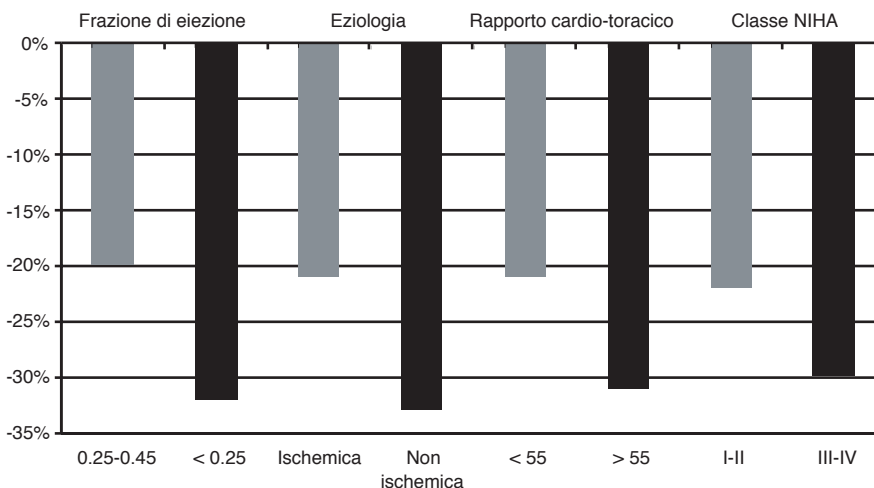


Fig. 1. Riduzione del rischio di morte o ospedalizzazione per deterioramento del compenso, in sottogruppi predefiniti di pazienti; follow-up medio 37 mesi. Da: The Digitalis Investigation Group, N Engl J Med 1997; 336:525-33.

braccio trattato verso il 7.9% nel braccio controllo, da cui si può desumere che i casi effettivi di tossicità siano stati il 4%.

## Il valore della digitelemia

Nei pazienti trattati la digitelemia variava tra 0.5 e i 2 ng/ml. Alcune analisi condotte successivamente suggeriscono l'ipotesi che il range terapeutico efficace del farmaco sia per valori di concentrazione < 1 ng/ml.

Un'analisi post hoc che comprende tutti i pazienti dello studio, comprendendo anche quelli con frazione d'eiezione  $\geq 40\%$ , ha dimostrato che vi è un beneficio sulla sopravvivenza per valori di digitelemia < 1 ng/ml. Valutando il pool di dati disponibili dagli studi sulla digitale si può osservare che non vi è un beneficio incrementale per valori di digitelemia > 1 ng/ml. Al contrario valori di digitelemia compresi tra 0.5 e 0.9 ng/ml sembrano associarsi ad un significativo beneficio sugli end point di funzione di pompa, di emodinamica, di profilo neuro-ormonale, riducendo le ospedalizzazioni e probabilmente migliorando la sopravvivenza <sup>15,16</sup> (Fig. 2).

## La digitale nel sesso femminile

Il 50% dei ricoveri per scompenso cardiaco riguarda il sesso femminile, ma la digitale non è mai stata studiata in una popolazione di sesso femminile di analoga proporzione. Nello studio DIG, la popolazione arruolata di sesso femminile è stata del 20%. Nelle donne con digitelemia > 1 ng/ml si è osservata una mortalità più elevata, ma non un incremento delle ospedalizzazioni <sup>17</sup>.

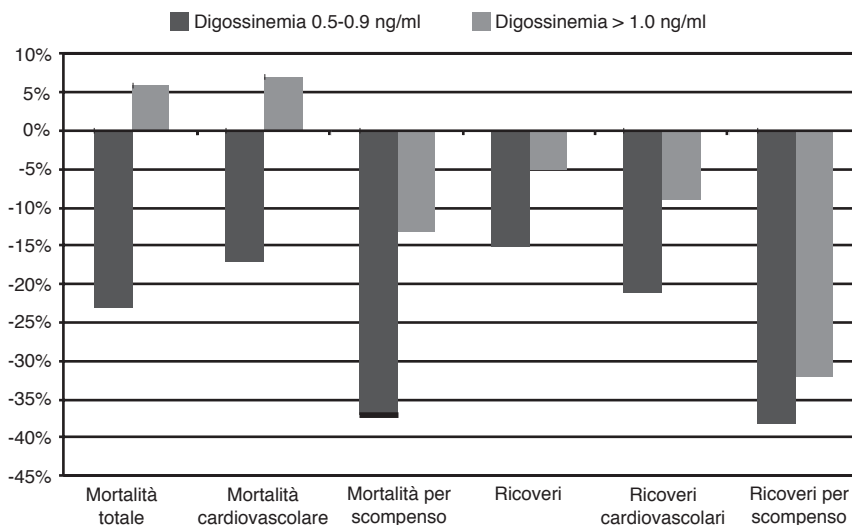


Fig. 2. Riduzione del rischio di morte o ospedalizzazione dopo aggiustamento per numerose variabili basali nello studio DIG, in pazienti con digossinemia tra 0.5 e 0.9 e  $\geq 1$  ng/ml; follow-up di 37 mesi. Da: Ahmed A, Eur Heart J 2006; 27:178-86.

Un valore medio di digossinemia nel siero  $\geq 2.0$  ng/ml era presente nel 2.3% dei maschi e nel 3.4% delle femmine un mese dopo la randomizzazione<sup>17</sup>.

L'incidenza di aritmie indotte dalla digitale per un livello di digossinemia di 1.7 ng/ml è del 10% e per valori  $> 2.5$  ng/ml è del 50%; il dato si incrementa esponenzialmente con l'incremento dei livelli ematici della digossina<sup>18</sup>. Questo può spiegare come l'eccesso di mortalità si sia manifestato tra le donne nel DIG trial. L'analisi post hoc ha confermato la sicurezza della somministrazione della digitale, mantenendo valori di digitelemia  $< 1$  ng/ml<sup>19</sup>.

La maggiore incidenza di tossicità nel sesso femminile nel mondo può essere spiegata dalla sovrastima del valore del filtrato glomerulare (eGFR) sulla base del solo valore della creatininemia nella donna, per cui è molto importante stimare con formula appropriata (MDRD) l'eGFR prima di decidere la dose di somministrazione<sup>20</sup>.

### **La digossina nella popolazione anziana**

L'incidenza d'insufficienza cardiaca incrementa progressivamente con l'età. L'età media dei soggetti ospedalizzati è di 75 anni e l'età avanzata può predisporre ad un rischio incrementale di tossicità da digitale in rapporto alla presenza di disfunzione renale, alla diminuzione della massa muscolo-scheletrica ed all'insorgenza di disturbi di conduzione elettrica nel cuore<sup>5</sup>.

Nello studio DIG tuttavia l'età avanzata non si è collegata ad un incremento del rischio di tossicità, mentre i benefici della digitale si sono presentati in modo uniforme attraverso tutti i gruppi di età indipendentemente dai valori di FEVS, tenuto conto dei dati di funzione renale e dei valori della massa corporea magra.

### **La digossina nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione conservata**

Più del 50% dei pazienti con insufficienza cardiaca presenta una frazione d'eiezione conservata, si tratta di una popolazione più anziana della media e con prevalenza del sesso femminile.

L'effetto della digitale nei 988 pazienti con FEVS media  $> 45\%$  è stata valutata nello studio DIG ancillare: l'aggiunta della digitale alla terapia con ACE-I si è associata ad una non significativa riduzione del 18% dell'end point combinato morte o ricovero per scompenso, analogamente a quanto osservato nei pazienti con FEVS depressa<sup>21</sup>. L'entità di questo risultato è stata ricalcata nello studio CHARM – Preserved, dove l'aggiunta del candesartan se da una parte ha ridotto la mortalità e le ospedalizzazioni per scompenso in modo equivalente alla digitale (-11%), ha però condizionato rispetto al gruppo di controllo, un incremento dell'incidenza d'ipotensione arteriosa, dell'aggravamento della funzione renale e dell'iperkaliemia<sup>22</sup>.

### **La digitale nell'insufficienza cardiaca acuta**

L'insufficienza cardiaca acuta rappresenta un'emergenza crescente nell'ambito della pandemia dello scompenso cardiaco. L'ospedalizzazione per scompenso acuto si associa ad una recidiva nel 30% dei casi<sup>23</sup>.

La somministrazione endovenosa di digitale si associa ad un significativo miglioramento del profilo neuro-ormonale ed emodinamico nell'arco di ore, senza variazioni critiche della pressione arteriosa. La terapia può essere mantenuta per via orale alla dimissione <sup>23</sup>.

Purtroppo, allo stato attuale mancano studi che possano validare l'uso per via infusionale del farmaco in condizioni d'insufficienza cardiaca acuta, di conseguenza questo tipo di somministrazione non è raccomandato dalle linee guida ACC/AHA nel trattamento dello scompenso acuto ed un trial mirato a chiarire questo aspetto non è previsto.

### **La digitale nell'insufficienza cardiaca di origine ischemica**

L'ischemia miocardica, inibendo l'ATPasi di membrana, può rendere la cellula miocardica più sensibile agli effetti aritmogeni anche per bassi dosaggi <sup>5</sup>.

In un'analisi retrospettiva condotta in pazienti trattati nel postinfarto l'uso della digossina è stato associato ad un incremento della mortalità dopo la dimissione. Tuttavia nello studio DIG il 70% dei pazienti erano portatori di cardiopatia ischemica, il 65% avevano storia d'infarto del miocardio ed il 30% erano portatori di angina pectoris all'arruolamento. I pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica hanno presentato un'incidenza di decessi e di ospedalizzazioni per scompenso in una proporzione analoga ai pazienti non ischemici. È bene ricordare che nessuno dei pazienti del DIG trial è stato arruolato nell'ambito di un quadro clinico d'insufficienza coronarica acuta, pertanto l'uso della digitale in presenza di una sindrome coronarica acuta non è raccomandabile.

### **La sospensione della terapia con digitale**

Le linee guida dell'ACC/AHA suggeriscono che la digitale non debba essere sospesa nei pazienti con insufficienza cardiaca prima che un'efficace terapia anti-neuro-ormonale sia stata instaurata.

Nello studio RADIANCE e PROVED <sup>12,13</sup> la sospensione della digitale nei pazienti trattati con ACE-I e senza terapia beta-bloccante si è associata ad un significativo deterioramento del quadro clinico.

La digitale può essere probabilmente sospesa in quei pazienti che assumono sia l'ACE-I sia il beta-bloccante e che presentano un quadro clinico stabile nel tempo.

### **Il trattamento farmacologico dello scompenso e l'uso della digitale**

#### ***I diuretici non risparmiatori di potassio***

L'uso dei diuretici natriuretici, particolarmente ai dosaggi più elevati necessari per controllare l'ingravescenza dei sintomi da congestione, si associa ad una prognosi più grave della malattia.

Poiché la digossina riduce i sintomi da insufficienza cardiaca, la sua introduzione può contribuire a ridurre la sintomatologia e la dose di diuretico necessaria <sup>2,21,25</sup>.

### ***La terapia con $\beta$ bloccanti***

Lo studio DIG è stato condotto prima della dimostrazione definitiva dell'efficacia dei beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca: tuttavia la maggior parte dei pazienti arruolati nei trial dei beta-bloccanti erano trattati anche con la digossina. Non è noto se i risultati di questi studi sarebbero stati uguali senza la terapia con digitale.

Dati provenienti dagli studi Australia/New Zealand ed US Carvedilol suggeriscono una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni con la digossina equivalente nei gruppi trattati con solo ACE-I o con solo beta-bloccante<sup>26,27</sup>.

La digitale potrebbe per altro compensare l'effetto depressivo sulla contrattilità indotto nella fase di titolazione del beta-bloccante verso la dose più elevata, limitando le conseguenze emodinamiche negative.

Nonostante questi presupposti teorici, l'efficacia dell'introduzione della digitale in pazienti già trattati con beta-bloccante non è stata mai analizzata in modo appropriato.

### ***Gli antialdosteronici***

Gli antagonisti dell'aldosterone hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei malati con severa insufficienza cardiaca<sup>28</sup>.

L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato che questo è particolarmente vero nei pazienti che ricevevano trattamento con la digitale. Ne consegue che la digitale in associazione agli antialdosteronici è da raccomandare nei malati con grave insufficienza cardiaca, ma entrambi i farmaci non sono da prescrivere in pazienti con creatinina serica > 2.5 mg/dl o potassio serico > 5.0 mEq/l<sup>29</sup>.

### ***L'associazione ACE-inibitore e sartani***

L'aggiunta dei sartani nei pazienti con insufficienza cardiaca non riduce la mortalità, ma solo le ospedalizzazioni.

Nello studio CHARM Added il candesartan ha ridotto del 15% gli eventi cardiovascolari (morte od ospedalizzazione per scompenso). Dai dati di questo studio emerge che è necessario trattare con candesartan 23 pazienti per risparmiare un evento mortale o l'ospedalizzazione per scompenso<sup>30</sup>. Tuttavia nel 24% dei casi trattati, l'introduzione del candesartan si è associata a ipotensione, iperkaliemia od insufficienza renale, che hanno reso necessario sospendere il farmaco. Quattordici pazienti dovrebbero essere trattati con digitale per risparmiare un evento con una quota attesa di eventi avversi decisamente più bassa rispetto al trattamento con candesartan. Confrontando i dati dello studio DIG<sup>2</sup>, l'aggiunta della digossina al trattamento con ACE-I ha ridotto del 24% i decessi e le ospedalizzazioni per scompenso, percentuale paragonabile a quanto conseguito con l'introduzione degli ACE-I<sup>31</sup>.

### ***La fibrillazione atriale***

La fibrillazione atriale è presente nel 30% circa dei pazienti con insufficienza cardiaca. La digossina può controllare efficacemente la frequenza cardiaca della fibrillazione atriale incrementando il tono vagale, ma può risultare meno efficace durante l'attività fisica o in corso di stimolazione simpatica.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica l'associazione digitale e



beta-bloccante riduce i sintomi, migliora la funzione ventricolare ed il controllo della frequenza assai meglio che nei pazienti in cui i due farmaci sono impiegati separatamente <sup>32,33</sup>. La migliore strategia di cura consiste, quindi, nell'associazione di entrambi i principi attivi.

L'associazione di digitale ed amiodarone allo scopo di controllare la frequenza ventricolare deve essere considerata con cautela per l'effetto d'incremento della digitemia indotto dall'amiodarone.

### Considerazioni sull'uso della digitale nella pratica clinica

La digossina è indicata nella terapia dell'insufficienza cardiaca sintomatica e per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti con fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare. Deve essere evitato l'uso nei pazienti con blocco seno-atriale, con blocco atrio-ventricolare di grado avanzato, con vie di conduzione accessorie (sindrome di Wolff-Parkinson-White).

La digossina dovrebbe essere usata con cautela nei soggetti che presentano insufficienza renale, ipo-kaliemia, ipomagnesiemia ed ipotiroidismo per il rischio più elevato d'intossicazione digitalica. Uguale cautela è consigliabile nei pazienti che debbono essere sottoposti a cardioversione elettrica <sup>34</sup>.

Un elenco di condizioni che possono alterare la risposta alla digitale è riportato nella tabella I.

Tabella I - Cause di alterata risposta alla digossina

#### Resistenza

##### Apparente

- Farmaco non assunto secondo prescrizione
- Ridotta biodisponibilità; ridotto assorbimento intestinale

##### Reale

- Infanzia
- Inadeguato controllo della frequenza in presenza di flutter o fibrillazione atriale
- Iperpiressia
- Qualunque causa di aumento del tono simpatico, incluso lo scompenso cardiaco

#### Ipersensibilità

##### Apparente

- Uso non dichiarato di digossina
- Passaggio a preparato a maggiore biodisponibilità
- Riduzione della clearance renale
- Interazioni farmacologiche

##### Reale

- Amiloidosi cardiaca
- Ischemia miocardica acuta
- Squilibri elettrolitici (in particolare iperkaliemia)
- Squilibri acido-base
- Farmaci (ad es catecolamine)
- Ipotiroidismo
- Ipossiemia (in particolare in presenza di insufficienza respiratoria acuta)
- Alterazione del tono autonomo (ad es stati vagotonici)

## Considerazioni per il dosaggio della digitalemia

La maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca raggiunge un effetto clinico favorevole quando il valore di digitalemia nel siero è compreso tra 0.5 ed 1 ng/ml, usualmente con un dosaggio di 0.125-0.250 mg per di.

È opportuno ricordare che il livello serico di digitale non dipende solo dalla dose di digossina, ma anche dalla massa corporea magra, dalla funzione renale, dall'età, dal sesso, dall'associazione di farmaci (come l'amiodarone appunto). Tutti questi fattori dovrebbero essere presi in attenta considerazione quando la digossina viene prescritta: nei pazienti anziani o con insufficienza renale o di sesso femminile la dose di attacco dovrebbe essere quella di 0.125 mg. Nel caso siano presenti fattori di rischio multipli, primo fra tutti uno stadio III o maggiore d'insufficienza renale <sup>34</sup>, per il raggiungimento di elevati valori di digitalemia (> 1 ng/ml), la dose iniziale dovrebbe essere quella di 0.0625 mg. La dose di carico non è necessaria nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Nella fibrillazione atriale una dose di carico di 0.5-0.75 mg, seguita dalla dose di mantenimento, è consigliabile in presenza di un inadeguato controllo della frequenza con la sola terapia beta-bloccante, per conseguire una frequenza ottimale. L'uso della digitale endovena allo stato attuale non trova una convincente indicazione clinica.

## Il monitoraggio della digitalemia <sup>34</sup>

La concentrazione di digitale nel siero dei pazienti dovrebbe essere monitorata per guidare la terapia, particolarmente nei pazienti a rischio. Il prelievo andrebbe eseguito non prima di 8 ore dall'assunzione, per evitare di avere un dosaggio inappropriato, dovuto alla fase di distribuzione del farmaco nell'organismo. È consigliabile disporre di un valore di digitalemia determinato a 14 ed a 21 giorni dall'inizio della terapia.

L'emivita della digossina è di 48 ore, ma in presenza d'insufficienza renale può allungarsi sino a 4-7 giorni.

## Interazioni farmacologiche (Tab. II)

Diversi farmaci interagiscono con la digitale: in particolare i farmaci che incidono sul ritmo cardiaco, sulla funzione renale, sulla concentrazione del calcio, del potassio e del magnesio plasmatico, che ne alterino la distribuzione volumica o l'assorbimento a livello intestinale, rallentandolo (p. es. colestiramina, o antibioticoterapia che alteri la flora batterica) o aumentandolo (p. es. propantelina), vanno considerati con cautela ed i pazienti che assumono questi farmaci debbono controllare opportunamente i livelli di digitalemia per adeguare le dosi di digossina somministrate <sup>34</sup>.

## Intossicazione da digitale

Le manifestazioni di tossicità digitalica a livello cardiaco possono includere il blocco seno-atriale, il blocco atrio-ventricolare, il bigeminismo ventricolare, la tachicardia e la fibrillazione ventricolare.

Tabella II - Interazioni farmacologiche con la digossina.

Farmaco	Meccanismo	Effetti
Chinidina, chinino, verapamil, amiodarone, propafenone, itraconazolo, alprazolam, spironolattone	Riduzione della clearance renale e del volume di distribuzione	Aumento delle concent. plasmatiche
Eritromicina, claritromicina, potenzialmente altri macrolidici, tetracicline, omeprazolo	Aumento dell'assorbimento della digossina per inattivazione del metabolismo batterico intestinale	Aumento delle concent. plasmatiche
Propantelina, difenossilato	Aumento dell'assorbimento della digossina per riduzione della motilità intestinale	Aumento delle concent. plasmatiche
Antiacidi, crusca, colestiramina, caolino-pectina, metoclopramide, neomicina, sulfasalazina	Riduzione dell'assorbimento della digossina	Riduzione delle concent. plasmatiche
Rifampicina	Aumento della clearance non renale della digossina	Riduzione delle concent. plasmatiche
Tiroxina	Aumento del volume di distribuzione e della clearance renale	Riduzione delle concent. plasmatiche
ACE-inibitori	In caso di riduzione della funzione renale	Aumento delle concent. plasmatiche
FANS	Riduzione della funzione renale	Aumento delle concent. plasmatiche
Diuretici non risparmiatori di potassio	Ipokaliemia, ipomagnesemia	Incremento del rischio aritmico
Calcio e.v.	Aumento del calcio intramiocitario	Incremento del rischio aritmico
Simpatomimetici	Aumento dell'automaticità	Incremento del rischio aritmico
Succinilcolina	Fuoriuscita di potassio dalle cellule	Incremento del rischio aritmico
Beta-bloccanti, Ca-antagonisti non diidropiridinici, flecainide, diisopiramide, bepridil	Diminuzione della conduzione seno-atriale o atrio-ventricolare	Incremento del rischio di blocco seno-atriale o atrio-ventricolare

I segni di tossicità extracardiaci comprendono la nausea, il vomito, i disturbi visivi, la confusione mentale e la severa iperkaliemia.

Nel caso vi sia il riscontro di un elevato livello di digitelemia in assenza di segni e sintomi di tossicità, è opportuno verificare che il prelievo per la determinazione non sia stato fatto prima dello scadere delle 8 ore dalla somministrazione.

Nel caso di bradiaritmia è consigliabile la somministrazione di atropina ed eventualmente di stimolazione elettrica temporanea. I farmaci che possono interagire con la digitale dovrebbero essere sospesi, l'eventuale presenza d'ipokaliemia e /o d'ipomagnesiemia dovrebbe essere corretta<sup>34</sup>.

Qualora il paziente presenti aritmie minacciose per la vita, vi è indicazione alla somministrazione di frammenti purificati anti Fab ottenuti da sieri specifici anti digossina (DIGIBIND). Una volta somministrato questo preparato, la digitelemia non dovrà essere misurata sino a che il composto DIGIBIND non è stato completamente eliminato dall'organismo.

I pazienti che presentano severa iperkaliemia devono essere trattati con la dialisi. Tutti i fattori che possono essere stati coinvolti nella genesi della tossicità dovranno essere attentamente riconsiderati qualora si voglia reinstaurare la terapia.

## Conclusioni

Questo breve *excursus* sugli effetti della digitale porta a concludere che l'uso corretto di questo blando inotropo, facilitato dalle conoscenze accumulate e dalla possibilità di monitoraggio nel siero, è ben tollerato e consente di conseguire un effetto clinicamente benefico nel tempo.

Il modesto incremento della contrattilità consente, infatti, un significativo miglioramento emodinamico che attenua l'attivazione neuro-ormonale e quindi migliora le condizioni di lavoro del cuore.

L'efficacia della digitale, infatti, è provata nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso nei pazienti con insufficienza cardiaca, particolarmente se di grado avanzato. Inoltre, in corso di fibrillazione atriale l'associazione con la terapia beta-bloccante consente un più efficace controllo della frequenza ventricolare.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Christian HA*. Digitalis effects in chronic cardiac cases with regular rhythm in contrast to auricular fibrillation. *Med Clin North Am* 1922; 5:1173-90
- 2) *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
- 3) *Geering K*. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6:434-9
- 4) *Rahimtoola SH, Tak T*. The use of digitalis in heart failure. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21:781-853
- 5) *Eichhorn EJ, Gheorghide M*. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:251-66
- 6) *Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al*. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J*

- Am Coll Cardiol 2003; 42:1944-51
- 7) *Mason DT, Braunwald E.* Studies on digitalis: effects of ouabain on systemic vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. *J Clin Invest* 1964; 43:532-43
  - 8) *Gheorghide M, Ferguson D.* Digoxin: a neurohumoral modulator in heart failure. *Circulation* 1991; 84:2181-6
  - 9) *Gheorghide M, Hall VB, Jacobsen G, et al.* Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1995; 92:1801-7
  - 10) *Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B,* for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, and Heart Rhythm Society. 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) *Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al;* OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296:2217-26
  - 12) *Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al.* 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
  - 13) *Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody, RJ, Smith LK, Van VL, Gourley LA, Jolly MK, for the RADIANCE Study.* 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
  - 14) *Ward RE, Gheorghide M, Young JB, et al.* Economic outcomes of withdrawal of digoxin in therapy in adult patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:93-101
  - 15) *Adams Jr KF, Gheorghide M, Uretsky BF, et al.* Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:946-53
  - 16) *Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al.* Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289:871-878
  - 17) *Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM.* Sex-based differences in the effect of digoxin on the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-11
  - 18) *Thummel KE, Shen DD.* Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data. In: *Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG 10th Edition.* New York: McGraw Hill 2001; 1917-23
  - 19) *Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghide M.* 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
  - 20) K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S266

- 21) *Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams FK Jr, Gheorghide M.* Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis. Investigation Group Trial. *Circulation* 2006; 114:397-403
- 22) *Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J,* for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-781
- 23) *Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide.* Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. *JAMA* 2002; 287:1541-47
- 24) *Tisdale JE, Gheorghide M.* Acute hemodynamic effects of digoxin alone or in combination with other vasoactive agents in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:34G-47G
- 25) *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; 27:178-186
- 26) *Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-58
- 27) *Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N.* Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86:1032-35
- 28) *Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717
- 29) *Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-551
- 30) *McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA,* for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-771
- 31) *The SOLVD Investigators.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
- 32) *Veloso HH, de Paola AA.* Beta-blockers versus digoxin to control ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1905-06
- 33) *Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG.* Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1944-51
- 34) *Bauman LJ, Di Domenico JR, Galanter L.* W Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6:77-86