

SETTANT'ANNI DI DIGITALE: VA ANCORA IMPIEGATA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE?

C. Borghi, F. Del Corso

Cattedra di Medicina Interna, Università di Bologna.

Breve storia della digitale

La digitale appartiene al gruppo di farmaci ad estrazione vegetale fra i più antichi conosciuti. Già dal XIII secolo era utilizzata come emetico e nel 1542 il termine digitale fu usato per la prima volta dal botanico Fuchs di Basilea, che la raccomandava nel trattamento dell'idropisia. Inoltre, fin dal 1785, quando William Withering (1741-1799) ¹ descrisse l'uso della digitale nei pazienti con scompenso cardiaco, l'utilizzo di questo medicamento è stato oggetto di discussioni e controversie. Infatti, il noto medico naturalista chiamato a curare una donna malata affetta da un grave quadro di insufficienza cardiaca congestizia, espresse dapprima una prognosi infausta dal momento che non si conoscevano cure efficaci. La paziente, senza demordere, chiese allora consiglio ad uno di quei guaritori che circolavano nelle città esercitando in maniera abusiva la professione medica. Curata con un infuso di erbe, questa guarì inaspettatamente. Withering allora, spinto dalla sua curiosità scientifica, venne a conoscenza che si trattava di estratti di digitale purpurea. Successivamente, la sua ricerca clinica sulla digitale, che durò 10 anni, lo portò a introdurre tale farmaco nell'arsenale terapeutico per il trattamento dello scompenso cardiaco. Da allora, per più di 200 anni, la digitale è stata oggetto di numerosi dibattiti e controversie fino a metterne in discussione l'uso ^{2,3,4}. Ciò nonostante, tale farmaco continua ad essere utilizzato sia in Europa che oltre Oceano, visto che "le vecchie abitudini muoiono lentamente" ⁵, trovando impiego in numerose cardiopatie. Le principali indicazioni risultano essere la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco.

Caratteristiche chimiche

Tra i glicosidi cardioattivi si annoverano la digossina e la digitossina,

quest'ultima, peraltro, non è più in commercio per via della sua scarsa maneggevolezza e della frequente tossicità.

Gli effetti benefici dei glicosidi cardioattivi sono ascrivibili all'effetto inotropo positivo sul miocardio insufficiente nell'ambito dello scompenso cardiaco e all'efficacia nel controllare la velocità di risposta ventricolare nella fibrillazione atriale; inoltre si deve anche tenere in considerazione il loro ruolo nel modulare l'attività del sistema nervoso simpatico ^{6,7}.

Effetto inotropo positivo

Tutti i glicosidi cardioattivi sono inibitori potenti e selettivi della pompa del sodio, bloccando l'enzima ATPasi $\text{Na}^+\text{-K}^+$. L'inibizione dell'attività della pompa cellulare del Na^+ determina una riduzione della quantità di sodio che viene espulso dalla cellula e pertanto ne aumenta la concentrazione intracellulare. L'aumento della concentrazione intracellulare del sodio determina a sua volta una riduzione del gradiente transmembrana del Na^+ , responsabile dell'estrusione del Ca^{2+} intracellulare. L'aumentata concentrazione del calcio citosolico rende così possibile una maggiore capacità contrattile del miocardio (figg. 1-2).

Inoltre, abbastanza recentemente è stato descritto un nuovo meccanismo d'azione della digossina la quale, a concentrazioni nanomolari, inibisce l'espressione del gene hERG (the human Ether-à-go-go-Related Gene) che codifica per una proteina canale del potassio espressa a livello cardiaco sulla superficie cellulare. Infatti, la digitale riduce la corrente rettificata del potassio (I_{Kr}) attraverso tale canale, promuovendo un effetto inotropo ed aritmie a tipo torsione di punta, attraverso un allungamento del QT ⁸.

Azioni elettrofisiologiche

Il blocco dell'enzima ATPasi $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ha anche effetti sulle cellule del tessuto di conduzione. A concentrazioni plasmatiche non tossiche (1-2 ng/ml) la digossina diminuisce l'automatismo e aumenta il potenziale massimo diastolico di membrana a riposo del nodo del seno e del nodo atrioventricolare, per effetto anche di un aumento del tono vagale e di una diminuzione dell'attività del sistema nervoso simpatico. Al contempo si realizza anche un prolungamento del periodo refrattario effettivo ed una diminuzione della velocità di conduzione ventricolare del tessuto del nodo AV. A concentrazioni più elevate si può verificare bradicardia sinusale o arresto cardiaco. Al contempo l'innalzamento del Ca^{2+} intracellulare e del tono simpatico determinano un aumento della frequenza spontanea di depolarizzazione diastolica e l'insorgenza di postpotenziali tardivi che possono innescare aritmie rapide atriali e ventricolari. Peraltro, il rischio di aritmie atriali e ventricolari risulta incrementato in presenza di ipokaliemia.

Regolazione dell'attività del sistema nervoso simpatico

Nello scompenso cardiaco, come meccanismo di compenso si realizza un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico. Questo fenomeno è dov-

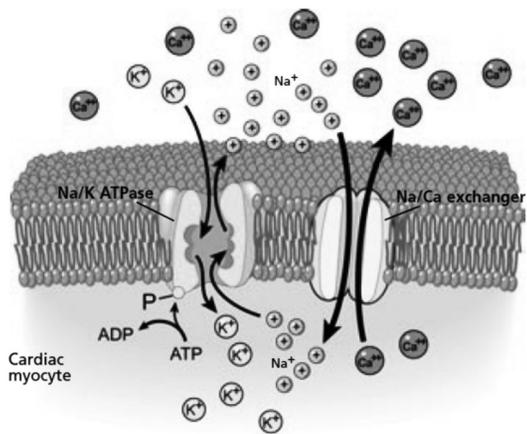


Fig. 1. La pompa sodio-potassio ATPasi porta il sodio fuori dalla cellula ed il potassio dentro, creando un gradiente transmembrana nei confronti del sodio. Tale gradiente induce così lo scambiatore sodio-calcio a rimuovere il calcio dalla cellula. Is digoxin a drug of the past? Cleve Clin J Med 2006 Sep; 73(9):821-4, 826, 829-32 passim.

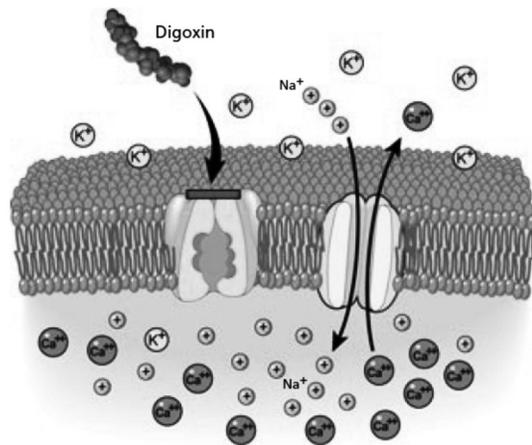


Fig. 2. La digossina inibisce la pompa sodio-potassio ATPasi, riducendo il gradiente transmembrana del sodio e quindi indirettamente inibendo lo scambiatore sodio-calcio, consentendo alla cellula di accumulare calcio. Is digoxin a drug of the past? Cleve Clin J Med 2006 Sep; 73(9):821-4, 826, 829-32 passim.

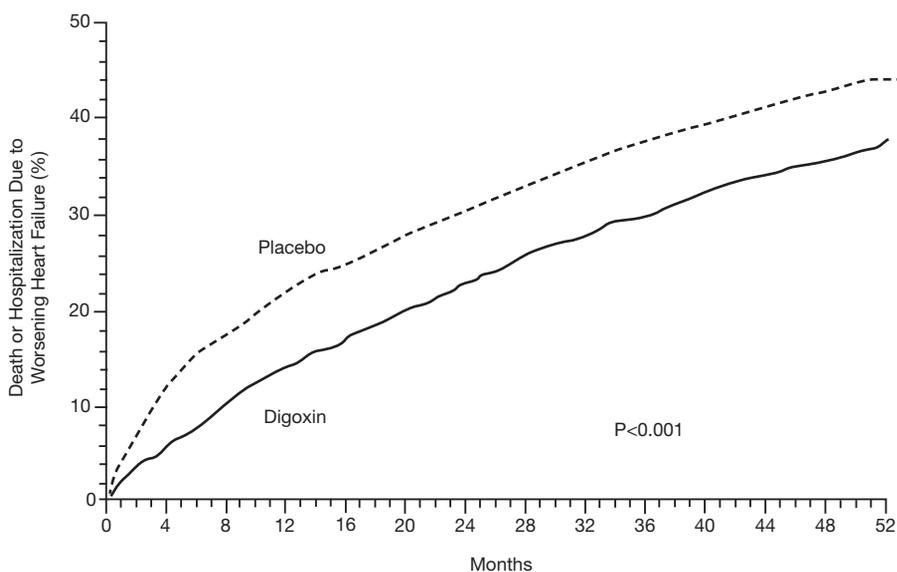
to, in parte, alla diminuzione della sensibilità della risposta arteriosa baroriflessa alla pressione arteriosa, con conseguente riduzione della soppressione baroriflessa del tono adrenergico. Gli effetti dell'iperattività del sistema simpatico sono dapprima favorevoli: aumento della frequenza cardiaca (FC), della contrattilità e delle resistenze vascolari sistemiche e diminuzione dell'escrezione di sali e acqua da parte dei reni. Tuttavia, quando questi effetti diventano cronici, l'ipertono adrenergico determina effetti dannosi a causa dell'aumentato consumo di ossigeno, della riduzione dei tempi diastolici e del riem-

pimento ventricolare ^{9,10}. Ferguson et al. hanno dimostrato che in pazienti con forme di insufficienza cardiaca moderata ed avanzata l'infusione di glicoside cardioattivo aumentava il flusso ematico nell'avambraccio e l'indice cardiaco, mentre diminuiva la FC e l'attività nervosa simpatica ¹⁰. L'effetto dei glicosidi cardioattivi nella modulazione dell'attività neuromorale gioca pertanto un ruolo importante nel quadro dello scompenso cardiaco, mediante un'aumentata attività vagale e quindi una riduzione degli effetti negativi simpatico-mediati.

Caratteristiche farmacologiche

Dosaggio sierico

Per quanto riguarda la concentrazione sierica ottimale della digitale i pareri non sono concordi. Infatti, nel DIG trial (1997) i pazienti hanno ricevuto dosi di farmaco tale da conseguire una concentrazione sierica nell'intervallo da 0.5 a 2 ng/ml. Tale studio è stato uno dei più importanti sull'uso della digitale e non ha mostrato una riduzione della mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con digossina, mentre identificava una differenza significativa relativa alla riduzione dei ricoveri in ospedale ^{11,12} (fig. 3).



No. patients at risk

Placebo	3403	2915	2674	2473	2328	2197	2071	1954	1659	1397	1111	859	546	250
Digoxin	3397	3120	2888	2696	2544	2392	2241	2115	1825	1521	1188	916	578	255

Fig. 3. Incidenza di morte o riospedalizzazione per digossina versus placebo nel DIG trial. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997; 336:525-533.

Tuttavia, studi recenti hanno suggerito invece che dosi di digossina tali da conseguire concentrazioni sieriche che erano considerate in passato terapeutiche (tra 1 e 2 ng/ml) non sono associate ad un ulteriore miglioramento emodinamico o neuro-ormonale, ma anzi possono aumentare la mortalità. Diversamente, dosaggi di digossina tali da mantenere valori sierici tra 0.5 e 0.9 ng/ml sembrano essere più sicuri, migliorano la funzione ventricolare sinistra, il profilo emodinamico e neuroormonale, riducono l'ospedalizzazione e migliorano la sopravvivenza^{9,13,14} (fig. 4).

Nel contesto della fibrillazione atriale, le linee guida consigliano per il "rate control" boli ev di digitale da 0.5-1 mg, e una dose di mantenimento di 0.125 mg-0.5 mg¹⁵.

Invece, secondo le raccomandazioni delle linee guida dello scompenso cardiaco nei pazienti in ritmo sinusale non è richiesta una dose di carico. E nei pazienti con normale funzione renale può essere utilizzata una singola dose giornaliera di 0.25 mg. Negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale, si può ricorrere ad una dose ridotta di 0.125 o 0.0625 mg¹⁶.

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche

Al fine di ottimizzare la terapia ed evitare intossicazione è necessario monitorare le concentrazioni di digossina nel siero. In particolare, tale concentra-

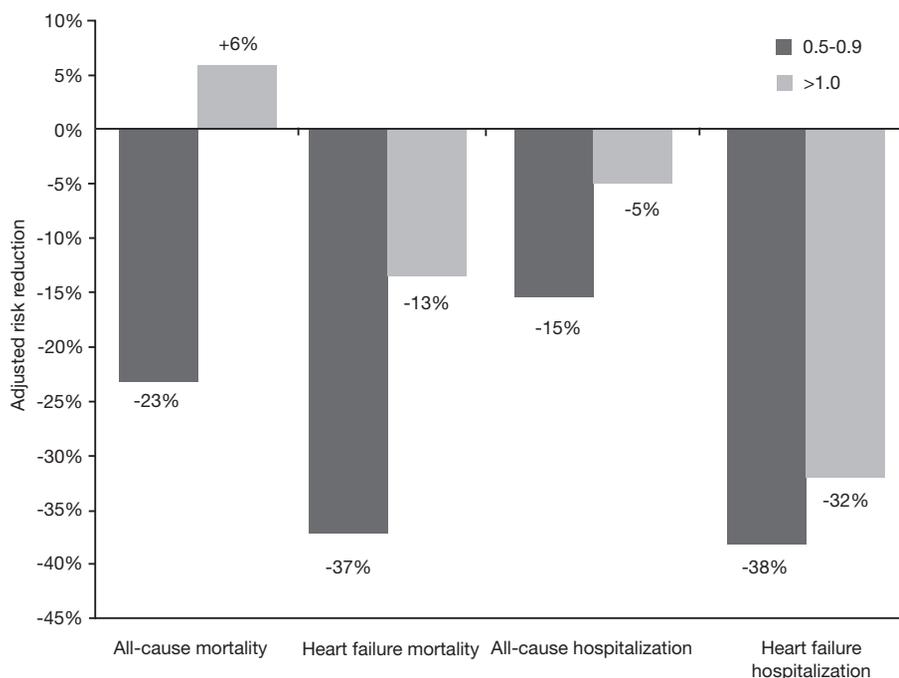


Fig. 4. Tassi di mortalità e ospedalizzazione aggiustati per più variabili nel DIG Trial a 2 anni in pazienti con una concentrazione sierica di digossina tra 0.5 e 0.9 ng/ml e per valori superiori a 1 ng/mL. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27:178-186.

zione dovrebbe essere ottenuta in circa 14-21 giorni dall'inizio della terapia. Infatti, l'emivita della digossina è di circa 2 giorni nei pazienti con funzione renale normale e si prolunga a 4-7 giorni in pazienti con insufficienza renale. Inoltre, il prelievo per la determinazione dei valori di digossinemia deve essere effettuato non prima di 8 ore dopo l'ultima dose. I campionamenti effettuati prima rifletteranno la fase di distribuzione del farmaco, e pertanto possono risultare inesatti. Dopo aver ottenuto adeguati valori di digossinemia non sono necessarie periodiche misurazioni, a meno che la funzione renale del paziente peggiori o venga aggiunto o rimosso qualche farmaco in grado di interagire con la digitale. Cautela deve essere anche posta nei pazienti soggetti ad una sostanziale perdita di peso ⁹.

Occorre, infatti, considerare che gli effetti clinici della digossina non correlano con la concentrazione sierica ma con quella nel compartimento periferico extrasierico tessutale. Particolare cautela va pertanto utilizzata nei pazienti anziani fragili, laddove l'età avanzata può predisporre ad un aumentato rischio di intossicazione digitalica, dal momento che gli anziani sono maggiormente soggetti ad una riduzione della funzionalità renale, della massa corporea magra e ad alterazioni della conduzione elettrica.

Numerosi sono i farmaci in grado di incrementare i livelli sierici della digitale; tra questi meritano di essere ricordati: amiodarone (riduce la clearance della digossina e ne diminuisce il volume di distribuzione), diltiazem, verapamil, alcuni antibiotici, chinidina.

Intossicazione digitalica

I disturbi del ritmo che possono manifestarsi sono: blocco senoatriale e blocco atrio ventricolare; aritmie atriali e ventricolari (bigeminismo ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolare) specialmente in presenza di ipokaliemia. I segni di tossicità sono: confusione, nausea, vomito, anoressia e disturbi nella visione dei colori.

In caso d'intossicazione digitalica grave è possibile utilizzare l'immunoterapia antidigossina con frammenti di FAB purificati dell'antisiero antidigossina ovino ⁶.

Uso clinico nello scompenso cardiaco

Le linee guida dello scompenso cardiaco raccomandano di considerare la digitale per ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti in ritmo sinusale con frazione d'eiezione (FE) $\leq 45\%$ e che non sono in grado di tollerare un beta-bloccante (l'ivabradina è un'alternativa nei pazienti con una frequenza cardiaca ≥ 70 battiti/minuto [bpm]). Tali pazienti, inoltre, devono ricevere un ACE-inibitore (o sartano) e un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (o sartano). Inoltre, la digitale può essere considerata per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con FE $\leq 45\%$ e sintomi persistenti (Classe NYHA II-IV) nonostante la terapia con beta-bloccanti, ACE-inibitore (o sartano), un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (o sartano) (Classe di raccomandazione IIb, Livello di evidenza B).

Nell'ambito dello scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale, le medesime linee guida raccomandano l'utilizzo della digossina come seconda scelta, in aggiunta ad un betabloccante, come "rate control" nei pazienti con

un'adeguata risposta alla terapia beta-bloccante (Classe di raccomandazione I, Livello di evidenza B)¹⁷.

Sono stati eseguiti diversi trials clinici sull'uso di inotropi diversi dalla digitale, sempre nell'ambito dello scompenso cardiaco; tali molecole, fra cui gli inibitori delle fosfodiesterasi tipo 3 (amrinone, milrinone, enoximone) ed i calcio sensibilizzanti (levosimendan), hanno come effetto comune quello d'incrementare la concentrazione di Ca⁺⁺ intracellulare: tale incremento porta ad un aumentato consumo energetico e di O₂, quindi ad un bilancio sfavorevole per le miocellule.

Tali molecole non hanno però evidenziato un miglioramento dell'outcome clinico bensì un incremento di mortalità e di complicanze gravi; la sola digitale ha ridotto il numero delle ospedalizzazioni nei pazienti in scompenso cardiaco con FE <40%, in ritmo sinusale, sintomatici nonostante terapia medica ottimizzata^{11,17,18,19,20}.

Fibrillazione atriale e digitale

La Fibrillazione Atriale (FA) è una aritmia sopraventricolare con attività elettrica totalmente desincronizzata a livello atriale a cui consegue un'attività ventricolare irregolare con frequenza ventricolare media elevata, specialmente all'esordio.

La FA è la più comune aritmia sostenuta, arrivando ad interessare fino all'1-2% della popolazione generale. L'incidenza così elevata è principalmente secondaria all'invecchiamento della popolazione, circa il 10% delle persone con età >80 anni ne è interessata.

Inoltre, tale incremento è dovuto al prolungamento della vita di pazienti affetti da patologie cardiovascolari in specie scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica cronica. Una FA può presentarsi anche in soggetti di età <60 anni e senza segni di cardiopatia (FA idiopatica) fino a circa il 30% dei casi.

Viene classificata in:

- primo episodio di FA;
- FA parossistica: a risoluzione spontanea, di solito entro 48 ore, comunque entro 7 giorni;
- FA persistente: non termina spontaneamente, dura più di 7 giorni o richiede risoluzione mediante cardioversione;
- FA di lunga durata: FA persistente che permane ≥ 1 anno;
- FA permanente: la cui esistenza è accettata dal paziente e dai medici.

La principale rilevanza clinica è secondaria al rischio tromboembolico e agli effetti emodinamici relativi all'assente contributo atriale alla funzione di pompa del ventricolo sinistro, con conseguente apposizione trombotica parietale e desincronizzazione nel riempimento/svuotamento ventricolare.

Peraltro, a livello emodinamico la persistenza per settimane o mesi di una frequenza ventricolare >120 bpm può determinare una disfunzione ventricolare sinistra secondaria alle alte frequenze ventricolari (cosiddetta tachicardiomiopatia), con possibilità di regressione nel tempo (totale o parziale), qualora venga attuato un adeguato controllo della frequenza ventricolare o un ripristino del ritmo sinusale. Per questo motivo risulta evidente l'importanza di un'a-

deguata gestione terapeutica della fibrillazione atriale dal punto di vista del controllo del ritmo e della frequenza ventricolare media.

Fin dai primi anni duemila, con lo studio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), ad oggi sono stati condotti diversi studi per conoscere se sia migliore una strategia di controllo del ritmo rispetto ad un controllo della frequenza, fra questi il RACE, l'HOT CAFE, lo STAFF, il PIAF^{21,22,23}.

Poiché non vi sono diversità nell'outcome clinico, probabilmente per la tossicità dei farmaci antiaritmici che annullano il beneficio del ritmo sinusale, si preferisce un controllo del ritmo per pazienti che hanno una vita attiva, che presentano sintomi legati all'aritmia, per i giovani oppure per coloro che in ritmo sinusale hanno una migliore tolleranza allo sforzo o un beneficio in termini di qualità di vita. Diversamente, si può scegliere un controllo della frequenza ventricolare media (FVM)^{24,25}. Inoltre, la digitale a riposo può controllare efficacemente la frequenza di risposta ventricolare nella fibrillazione atriale aumentando il tono vagale²⁶.

Tuttavia, può essere meno efficace nel controllare la frequenza ventricolare durante l'esercizio fisico o qualora ci sia un ipertono simpatico²⁷. Una volta scelta la strategia di "rate control" (in genere nei pazienti anziani o paucisintomatici oppure in FA ricorrenti) qual è la FVM ottimale?^{28,29}. Le linee guida ESC dell'insufficienza cardiaca e della fibrillazione atriale raccomandano l'uso dei betabloccanti come terapia di prima linea per controllare la frequenza ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca e bassa FE (Classe di raccomandazione I, Livello di evidenza A)^{17,15}.

In particolare, i beta-bloccanti risultano maggiormente efficaci in caso di aumentato tono adrenergico o in presenza di ischemia cardiaca. Si associa la digossina (nei pazienti con o senza scompenso cardiaco) quando è necessario un miglior controllo della FVM a riposo. Infatti, la combinazione di digossina e un beta-bloccante è più efficace che un beta-bloccante da solo nel controllare la frequenza ventricolare a riposo³⁰. Nei pazienti con scompenso cardiaco con FE conservata, i calcio antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) sono una valida alternativa ad un beta-bloccante (ma il loro uso non è raccomandato nei pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta per via della loro azione inotropica negativa, che può deprimere ulteriormente la funzione sistolica ventricolare sinistra)^{31,32}.

La combinazione di digossina e calcio antagonisti è più efficace nel controllare la frequenza ventricolare a riposo piuttosto che un calcio antagonista da solo^{33,17}. Alla luce delle diverse associazioni farmacologiche che si possono scegliere, diversi studi hanno confrontato un controllo stretto della FC (FC a riposo <80 bpm) rispetto ad uno moderato (<110 bpm)^{34,35}. Poiché non sono state evidenziate differenze significative in termine di sintomi, eventi avversi e qualità della vita, le linee guida consigliano un approccio personalizzato. In particolare, è ragionevole iniziare il trattamento con un protocollo di controllo della frequenza moderato finalizzato a una FC a riposo <110 bpm (Classe di raccomandazione IIa, Livello di evidenza B). È ragionevole invece adottare una rigorosa strategia di controllo della frequenza quando i sintomi persistono o si verifica una tachicardiomiopatia, nonostante un moderato 'rate control': FC a riposo <80 bpm e FC durante esercizio moderato <110 bpm (Classe di raccomandazione IIa, Livello di evidenza B)^{15,17,34}.

La digitale è stata utilizzata e lo è tutt'ora, ma lo sarà anche in futuro?

Recentemente è stato pubblicato uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della digitale ad un trattamento medico ottimale, in pazienti adulti con insufficienza cardiaca sistolica. Lo studio è stato svolto dal 2006 al 2008 presso la Kaiser Permanente Northern California. Il gruppo era costituito da 2.891 pazienti, di entrambi i sessi, alcune caratteristiche comprendevano una FE <40%, 663 pazienti erano in fibrillazione atriale.

All'analisi multivariata utilizzata per esaminare l'associazione tra nuova terapia con digitale e rischio di morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco, emerge come l'utilizzo di tale farmaco sia associato ad una maggiore mortalità (hazard ratio, 1.72; 95% intervallo di confidenza, 1.25-2.36), ma nessuna differenza si evidenziava in termini di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (hazard ratio, 1.05; 95% intervallo di confidenza 0.82-1.34). All'analisi dei sottogruppi non vi erano differenze negli end points di morte ed ospedalizzazione fra uomini e donne, né vi erano differenze alle misurazioni della digossinemia. Inoltre, tali risultati erano presenti sia in pazienti che erano trattati con beta-bloccanti sia in pazienti che non li assumevano (fig. 5)³⁶.

Tali risultati contrastano con quelli del DIG trial, che ha dimostrato come l'utilizzo della digossina non influisca sul rischio di morte, ma sia associato ad un minor rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco¹¹. Mentre invece tali dati appaiono in linea con recenti studi osservazionali che suggeriscono un più alto rischio di morte con la digossina nell'attuale era farmacologica^{37,38}. Peraltro, anche una successiva analisi dello studio AFFIRM arrivò ugualmente alla conclusione che l'utilizzo della digitale per il controllo della frequenza cardiaca era associato ad un incremento della mortalità (hazard ratio, 1.42; 95% intervallo di confidenza, 1.09-1.86)³⁹. Alla luce di queste considerazioni gli autori concludono che le loro osservazioni suggeriscono come l'uso della digitale andrebbe pertanto ridiscusso.

Anche un recente editoriale di *Circulation*, a commento del suddetto studio, pone seriamente in questione l'uso della digossina così come suggerito dalle Linee Guida Europee ed Americane. Considerato anche che quegli studi che privilegiano l'utilizzo della digossina appartengono ad un'epoca passata in

Therapy	Death from any cause	Hospitalization for heart failure
	Adjusted hazard ratio (95% confidence interval)	
Overall cohort	1.72 (1.25-2.36)	1.05 (0.82-1.34)
Men (digoxin vs nondigoxin users)	1.64 (1.09-2.46)	1.11 (0.82-1.48)
Women (digoxin vs nondigoxin users)	1.69 (0.98-2.90)	1.04 (0.71-1.53)
Concurrent β -blockers (digoxin vs nondigoxin users)	1.55 (1.11-2.18)	1.08 (0.83-1.42)
No concurrent β -blockers (digoxin vs nondigoxin users)	2.49 (1.20-5.17)	0.88 (0.46-1.69)

Fig. 5. Analisi multivariata tra diverse categorie di pazienti con insufficienza cardiaca sistolica in terapia con/senza digossina ed esiti. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Sep 1; 6(5):525-33.

cui la terapia farmacologica per lo scompenso cardiaco era imperfetta e datata alla luce delle attuali conoscenze. Infatti, il nuovo armamentario terapeutico per lo scompenso cardiaco include β -bloccanti ed ACE inibitori, il cui utilizzo rende spesso superflua l'aggiunta della digossina alla terapia medica e dei potenziali rischi che ne derivano ⁴⁰.

In tale contesto può suscitare curiosità come in letteratura siano state pubblicate recenti segnalazioni di studi riguardanti l'uso della digitale in campo oncologico. Tali segnalazioni riguardano sia la possibilità di un diretto e selettivo effetto antineoplastico, collegato alla diversa azione farmacologica sull'attività sulla pompa Na^+/K^+ -ATPasi delle cellule neoplastiche, funzionalmente diverse e molto più sensibili all'azione digitalica, tanto da portare ad effetti antiproliferativi ed apoptotici sia a potenziamento dell'azione chemioterapica che della radioterapia ⁴¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Withering W.* An Account of the Foxglove, and some of its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy, and other Diseases. London: GGJ and J Robinson, 1785; 232-52
- 2) *Dalla Volta S.* Terapia digitalica, 1980
- 3) *Pandolfi M.* La digitale: un farmaco ancora controverso? *G Ital Cardiol* 2008; 9:801
- 4) *Opie L.H.* Digitalis, yesterday and today, but not forever. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 Sep 1; 6(5):511-3
- 5) *Poole-Wilson PA.* Digitalis: dead or alive? *Cardiology* 1988; 75 (Suppl 1):103-9
- 6) *Goodman e Gilman.* The pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition
- 7) *Greco S, Antonini L, Auriti A, Leone L, Santini M.* La digitale: un farmaco da dimenticare? *G Ital Cardiol (Rome)* 2008 Jul; 9(7):482-90
- 8) *Wang L, Wible BA, Wan X, Ficker E.* Cardiac glycosides as novel inhibitors of human ether-a-go-go-related gene channel trafficking. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 Feb; 320(2):525-34
- 9) *Gheorghiadu M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS.* Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113:2556-64
- 10) *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
- 11) *Digitalis Investigation Group.* The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336:525-533
- 12) *Digitalis Investigation Group.* Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials* 1996; 17:77-97
- 13) *Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghiadu M.* 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
- 14) *Adams KF Jr, Gheorghiadu M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB.* Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:946-953

- 15) The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429
- 16) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442
- 17) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847
- 18) *Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM; OPTIME-CHF Investigators.* Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 19; 41(6):997-1003
- 19) *Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Böhm M, Corbalan R, DeMets D, De Marco T, Elkayam U, Gerber M, Komajda M, Liu P, Mareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR; ESSENTIAL Investigators.* Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J* 2009 Dec; 30(24):3015-26
- 20) *Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark A.L.* Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006 Jan; 8(1):105-10
- 21) *Opolski G, Torbicki A, Kosior D, Szulc M, Zawadzka M, Pierścińska M, Kołodziej P, Stopiński M, Wozakowska-Kapłon B, Achremczyk P, Rabczenko D.* Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFE Polish Study. *Kardiol Pol* 2003 Jul; 59(7):1-16; discussion 15-16
- 22) *Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J.* Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000 Nov 25; 356 (9244):1789-94
- 23) *Caldeira D, David C, Sampaio C.* Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Intern Med* 2011 Oct; 22(5):448-55
- 24) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-47
- 25) *Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD.* 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 Dec 5; 347(23):1825-33
- 26) *Eichhorn EJ, Gheorghide M.* Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251-266
- 27) *Zarowitz BJ, Gheorghide M.* Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J* 1992; 123:1401-03
- 28) *Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ.* Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec 5; 347(23):1834-40
- 29) *Reiffel JA.* Atrial fibrillation: what have recent trials taught us regarding pharmacologic management of rate and rhythm control? *Pacing Clin Electrophysiol* 2011 Feb; 34(2):247-59
- 30) *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
- 31) Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991; 83:52-60
 - 32) Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:1-6
 - 33) Lewis RV, Laing E, Moreland TA, Service E, McDevitt DG. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988; 9:279-283
 - 34) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010 Apr 15; 362(15):1363-73
 - 35) Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD; CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 15; 59(20):1785-95
 - 36) Freeman JV, Yang J, Sung SH, Hlatky MA, Go AS. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 Sep 1; 6(5):525-33
 - 37) Butler J, Anand IS, Kuskowski MA, Rector T, Carson P, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Congest Heart Fail* 2010; 16:191-195
 - 38) Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, Agha SA, Rashad MA, Waheed S, Laskar S, Smith AL, Butler J. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:90-97
 - 39) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109:1509-13
 - 40) Opie LH. Digitalis, yesterday and today, but not forever. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 Sep 1; 6(5):511-3
 - 41) Menger L, Vacchelli E, Kepp O, Eggermont A, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial watch: Cardiac glycosides and cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013 Feb 1; 2(2):e23082