



La digitale: un farmaco ancora controverso?

Lettera. In merito all'articolo di Salvatore Greco et al. sulla digitale (G Ital Cardiol 2008; 9: 482-90) vorrei fare alcune precisazioni di carattere storico.

William Withering non era scozzese. Nacque a Wellington, Shropshire (Inghilterra). Di scozzese ebbe gli studi, che svolse ad Edimburgo. Esercitò come medico e botanico a Birmingham, dove divenne membro della Lunar Society, organo scientifico e culturale così chiamato perché gli incontri erano mensili e coincidevano con la fase di luna piena.

Quanto alla scoperta della digitale, si trattava di una paziente. La guaritrice che gli consegnò la miscela di 20 erbe, delle quali Withering come botanico ne conosceva 19 come prive di effetto, per la leggenda era la comare Hutton, anche se studi più approfonditi, al di là del celebre ritratto di Will Meade Prince, non ne identificano il nome esatto.

Infine i pazienti curati con la digitale non erano 156 ma 160: ai 156 curati a domicilio vanno aggiunti i 4 che Withering curò in ospedale.

Tratto da Peter Sheldon "The life and times of William Withering. His work, his legacy". Studley, Warwickshire: Brewin Books, 2004.

Massimo Pandolfi
Figline Valdarno (FI)

Lettera. Sul *Giornale Italiano di Cardiologia* è apparso un articolo di Salvatore Greco et al. sulla digitale (G Ital Cardiol 2008; 9: 482-90).

Non vedo messo in evidenza il motivo sostanziale per cui i cardiologi soprattutto di area anglosassone ne hanno progressivamente decretato la morte. Riporto dall'estesissima letteratura alcuni titoli scelti a caso: Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction (Moss et al., *Circulation* 1981; 64: 1150-6), Association of digitalis therapy with mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in the Beta-Blocker Heart Attack Trial (Byington e Goldstein, *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 976-82), Inotropic agents for heart failure: what if digoxin increases mortality? (Remme, *Br Heart J* 1994; 72 Suppl: S92-S99).

Ma non bastava ed allora era sceso in campo *Lancet*, il più accreditato periodico al mondo di medicina con addirittura un editoriale del famoso Lionel Opie dell'Università di Cape Town: egli afferma testualmente che la Food and Drug Administration non consentirebbe certamente oggi un farmaco con un così stretto margine tra dose terapeutica e dose letale, anzi dosi terapeutiche possono già dare fenomeni tossici, presentando il cosiddetto fenomeno di "overlapping".

Né si era mai sufficientemente sottolineato che la digossina è uno dei più potenti coronarocostrittori, come avevano dimostrato sperimentalmente studiosi italiani con un bel lavoro intitolato "Vasocostrizione coronarica indotta dalla digossina in soggetti normali ed in pazienti con aterosclerosi coronarica (*Cardiologia* 1993; 38: 19).

Nei miei numerosi soggiorni al National Heart Hospital di Londra ero stato ben sensibilizzato sull'uso della digitale, non certo ben gradito da alcune Case farmaceutiche.

Pier Andrea Maccarini
Università degli Studi di Pisa

Risposta. Ringrazio il dr. Pandolfi per le precisazioni. Ero in dubbio se aggiungere o no all'articolo alcuni brevi cenni storici sul farmaco; potevano infatti risultare di scarso interesse per chi desiderasse solo un aggiornamento.

La pianta di digitale in realtà era già conosciuta da molti secoli, fin dai tempi di Galeno. Il termine digitale fu usato per la prima volta nel 1542 dal botanico Fuchs di Basilea che raccomandava il farmaco nel trattamento dell'idropisia.

Leonhart Fuchs



De Historia Stirpium

Basel: 1542
Sp Coll Hunterian L.1.13

Nel suo lavoro originale Withering riconosce che "... Fuchsius in his *hist. stirp.* 1542, is the first author who notices it. From him it receives its name of Digitalis, in allusion to the German name of *Fingerhut*, which signifies a finger-stall, from the blossoms resembling the finger of a glove". La mistura usata dalla guaritrice conteneva circa 20 tipi di erbe differenti ma

non fu difficile per Withering escludere quelle inefficaci e riconoscere il principio attivo della digitale.

Withering descrive inoltre dettagliatamente nel suo lavoro tutte le caratteristiche dei 156 pazienti seguiti personalmente ed aggiunge 4 pazienti curati inizialmente da lui stesso in ospedale e successivamente seguiti su sua richiesta dal farmacista di Birmingham, Mr. Cha Hinchley. Nell'articolo sono anche descritti altri 3 casi seguiti nello stesso ospedale dal dr. W. Bayley che li riferisce a Withering per la sua competenza ed autorevolezza.

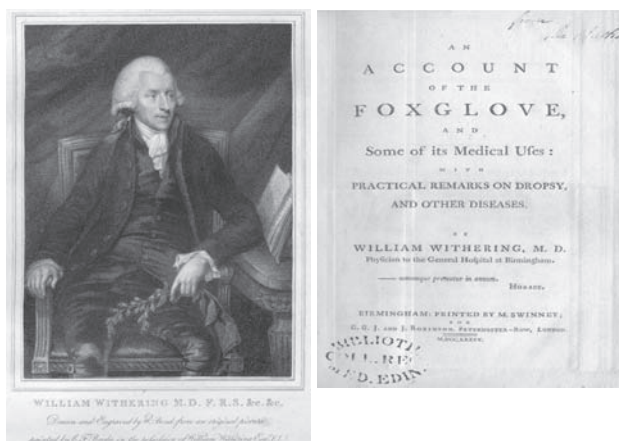
Il prof. Maccarini osserva che la digitale è un farmaco potenzialmente tossico e dannoso. Non vi è dubbio infatti che si tratta di una sostanza potente e finora prescritta in modo poco adeguato e forse poco controllato. Lo stesso Withering scrive nella prefazione del suo articolo: "l'uso del farmaco è già conosciuto ed è preferibile che il mondo scientifico acquisisca conoscenza dalla mia esperienza per quanto imperfetta, piuttosto che vite umane vengano messe in pericolo con un trattamento non appropriato o che un farmaco di così gran-

de efficacia venga "... condemned and rejected as dangerous and unmanageable ...".

Gli articoli citati dal prof. Maccarini pongono infatti delle perplessità. Tuttavia Byington e Goldstein, riferendosi alle caratteristiche dei pazienti studiati concludono: "... these data indicate that patients receiving digitalis had more extensive cardiovascular disease and greater morbidity than patients not receiving digitalis. Their subsequent higher mortality rate was probably related to these factors rather than to digitalis therapy".

Remme, nella sua rassegna sulla digitale, afferma in definitiva: "Come per altri inotropi positivi è necessario un grande trial sulla digitale per chiarire gli effetti nei differenti stadi dell'insufficienza cardiaca, monitorando preferibilmente la digossinemia. Un simile studio è in corso su 8000 pazienti: il DIG Trial. Se questo studio mostrerà un effetto favorevole della digossina sulla sopravvivenza allora sarà probabile che tutti i pazienti con insufficienza cardiaca saranno trattati con digossina, ACE-inibitori e diuretici". Il DIG Trial in realtà non mostrò differenze significative riguardo alla mortalità tra gruppo trattato e gruppo placebo. Infatti, come chiarito nell'articolo, il range terapeutico della digossinemia era allora ritenuto di 0.5-2 ng/ml. Tale valore, tuttora considerato ottimale da molti laboratori di analisi, provocò una percentuale significativamente elevata di sospetta tossicità digitalica (11.9% dei trattati). L'analisi successiva (Ahmed et al., Eur Heart J 2006; 27: 178-86) mostrò invece una significativa differenza di mortalità tra il gruppo con digossinemia 0.5-0.9 ng/ml e quello con digossinemia >1 o placebo ($p < 0.01$).

La pratica medica quotidiana è piena di farmaci caratterizzati da una sottile linea divisoria tra dosi terapeutiche e tossiche. Basti pensare al warfarin.



Salvatore Greco
Ospedale San Filippo Neri di Roma