

Editoriali

Utilizzo della digitale nello scompenso cardiaco cronico: una questione irrisolvibile?

Alberto Camerini, Raffaele Griffo

Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Dipartimento di Medicina, Recupero e Riabilitazione Funzionale, Ospedale "La Colletta", Arenzano (GE)

Key words:
Chronic heart failure;
Digoxin; Therapy.

The role of digitalis in the treatment of patients with heart failure is still being debated. The DIG study, a trial which enrolled about 6800 patients with the aim at overcoming the doubts on efficiency and safety of digoxin, showed a neutral effect on mortality but there was a statistically significant decreased risk of hospitalization due to worsening heart failure in the digoxin group compared to the placebo group. The trial disclosed several problems about patient selection (many patients were on digitalis before the start of the trial), digoxin dosage, which seemed to be high, and about the true reported beneficial effects of this therapy. Finally the data available do not permit any evaluation on the use of beta-blockers and the association between digitalis and beta-blockers considering the properties of these drugs in suppressing orthosympathetic activation.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (1): 1-6)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 giugno 2000; nuova stesura il 3 agosto 2000; accettato il 7 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Alberto Camerini

Divisione di Cardiologia
Riabilitativa
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 3
16011 Arenzano (GE)
E-mail: camerini.alberto@
hotmail.com

Nonostante i glicosidi digitalici siano utilizzati da oltre due secoli¹ e nonostante i numerosissimi studi effettuati, il ruolo di questi farmaci nella terapia dello scompenso cardiaco cronico (SCC) appare ancora controverso. Infatti, se esiste un generico consenso nell'utilizzo di digitale nei pazienti sintomatici, particolarmente compromessi da un punto di vista clinico e in fibrillazione atriale²⁻⁴, l'importanza di questo farmaco risulta notevolmente ridimensionata dalla sua incapacità di modificare sia la mortalità che la storia naturale di malattia⁵.

Periodo precedente allo studio DIG: i trial non controllati e controllati

I primi studi sull'efficacia della digitale nello SCC risalgono alla fine degli anni '60. Le revisioni più accurate sono state effettuate da Gheorghide e Zarowitz⁶ e da Tauke et al.⁷: le loro conclusioni furono che alcuni pazienti rispondevano favorevolmente al farmaco e che comunque i dati erano oggettivamente insufficienti per trarre conclusioni definitive. Come riassumono Riaz e Forker⁸ in un loro editoriale questi lavori erano caratterizzati da numerosità così piccole, da criteri di inclusione, disegni di studio e follow-up così disomogenei

ed incompleti da renderli scarsamente interpretabili.

Dall'inizio degli anni '80 furono intrapresi studi più moderni e affidabili, soprattutto da un punto di vista metodologico (studi in doppio cieco/controllati con placebo). I dati disponibili⁹⁻¹⁷, anche se estremamente disomogenei come criteri di inclusione, caratteristiche dei pazienti e lunghezza del follow-up, sembrerebbero dimostrare un effetto favorevole sui pazienti trattati con digitale rispetto ai controlli. Tale effetto era evidente sia nella clinica^{10,11,13,15-17} che su alcuni parametri strumentali come la frazione di eiezione^{9,10} e la capacità lavorativa^{11,16,17} (Tab. I)⁹⁻¹⁷.

Nonostante la scarsa numerosità (25 pazienti), Lee et al.¹⁵ avevano già identificato nel 1982 i pazienti che maggiormente si avvantaggiavano del trattamento con digitale che erano sostanzialmente quelli più compromessi (con score clinico di SCC più alto, presenza di terzo tono, maggiore dilatazione del ventricolo sinistro e frazione di eiezione più depressa). Il lavoro di Fleg et al.¹² dello stesso anno (con un follow-up, insolitamente lungo, di 19 mesi) è l'unico di questo periodo nel quale il gruppo di pazienti randomizzato a digitale non presenta alcun vantaggio rispetto al gruppo placebo. La casistica di questo studio sembra però essere composta da pazienti poco compro-

Tabella I.

Studio	N. pazienti	Follow-up	Disegno dello studio	Risultati
Captopril-Digoxin ⁹	300	6 mesi	DB-placebo	FE%↑, ET (s)→, osp↓
DiBianco et al. ¹⁰	23	12 settimane	DB-placebo	FE%↑, clinico↑
Guyatt et al. ¹¹	20	7 settimane	Cross-placebo	Clinico↑, 6 min-WT↑
Fleg et al. ¹²	30	19 mesi	Cross-placebo	ET (min)→, clinico→
Dobbs et al. ¹³	46	6 settimane	Cross-placebo	Clinico↑, spir↑
German Austrian Xamoterol ¹⁴	433	3 mesi	DB-placebo	ET (s)→, QoL→
Lee et al. ¹⁵	25	3 mesi	DB-placebo	Score clinico-radiologico↑
Uretsky et al. ¹⁶	178	12 settimane	DB-placebo	ET (s)↑, QoL↑, clinico↑
Packer et al. ¹⁷	88	12 settimane	DB-placebo	ET (s)↑, trattamento anti-HF↓

Cross-placebo = cross-over controllato con placebo; DB-placebo = doppio cieco controllato con placebo; ET = tempo di esercizio al test ergometrico; FE = frazione di eiezione; HF = scompenso cardiaco; osp = ospedalizzazioni; QoL = score di qualità di vita; spir = prove di funzionalità respiratorie; WT = test del cammino. ↑ = miglioramento; → = non variazioni; ↓ = peggioramento.

messi, come si desume dalla bassa prevalenza della IV classe funzionale NYHA (1 paziente) e dal tempo medio di esercizio al treadmill elevato (7.64 ± 0.75 min con protocollo Balke modificato).

I trial che maggiormente hanno sostenuto l'utilizzo della digitale, da sola o in associazione con ACE-inibitori, sono stati il PROVED¹⁶ e il RADIANCE¹⁷ che con metodologia molto simile, avevano dimostrato vantaggi dal trattamento con digitale sui parametri clinici e sulla capacità lavorativa. I risultati del PROVED, anche se scarsamente trasferibili ad oggi per l'esclusione dei pazienti in terapia con ACE-inibitori, mostravano come la sospensione del farmaco determinasse dopo un follow-up di 12 settimane, un significativo peggioramento clinico-strumentale dei pazienti. Lo studio RADIANCE che reclutava 178 pazienti affetti da SCC in II e III classe mostrava risultati analoghi in pazienti che assumevano ACE-inibitori e diuretici.

Due recenti metanalisi^{8,18}, effettuate sugli studi più rilevanti di questo periodo, concludevano affermando che i pazienti in terapia con digossina peggioravano meno rispetto a quelli che non l'assumevano (10 vs 30% dei casi)⁸ e che tra i pazienti con SCC e ritmo sinusale 1 su 9 aveva un significativo beneficio clinico dalla terapia con digitale¹⁸.

La maggior parte degli studi risalenti a questo periodo presenta però problemi metodologici comuni che ne ridimensionano i risultati favorevoli: 1) le casistiche non sono numerose con un range variabile da 20 pazienti circa fino ad un massimo di 400 pazienti¹⁴; 2) i follow-up sono sempre piuttosto brevi (da 6 settimane a 19 mesi) (Tab. I); 3) la scarsa numerosità e la brevità dei follow-up non ha consentito la valutazione degli eventi "hard" per cui gli endpoint sono necessariamente "surrogati"; 4) nella maggioranza degli studi (Tab. I) i pazienti arruolati assumevano digitale già prima dell'inizio del trial, e senza adeguato periodo di washout, venivano avviati alla brusca sospensione qualora risultassero randomizzati nel gruppo di controllo (*withdrawal trial*). Quest'ultimo problema (che si è verificato in epoca successiva anche nello studio DIG), come segnalato da Packer¹⁹, pone il sospetto che sia stata

l'improvvisa sospensione della digitale una possibile causa o concausa del deterioramento clinico nei pazienti randomizzati nel gruppo placebo.

Tra il 1987 e il 1991 sono comparsi i primi studi di confronto tra ACE-inibitori e digitale; questi studi erano sostenuti più che da un interesse vero e proprio sull'efficacia del farmaco, dalla necessità di utilizzarlo come termine di paragone per valutare nuove molecole. Il più rilevante tra questi (tutti su casistiche non particolarmente ampie) è il Captopril-Digoxin Multicenter Trial⁹, uno studio randomizzato in doppio cieco su 300 pazienti in II-III classe funzionale NYHA con scompenso di eziologia prevalentemente ischemica e tre bracci (104 pazienti randomizzati a captopril, 96 pazienti a digitale e 100 a placebo). Questo lavoro ha il pregio di aver documentato in modo conclusivo che la digitale, rispetto al gruppo placebo, migliora la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e riduce le ospedalizzazioni e le visite per instabilizzazione clinica.

Nonostante i dati favorevoli della maggioranza degli studi citati, negli anni '90 il trattamento con digitale nello SCC è stato molto variabile nei diversi paesi con range compreso tra il 10-20% fino all'80-90% in pazienti del tutto comparabili; nei paesi anglosassoni, in particolare, esso non sembra godere di particolare popolarità: in uno studio effettuato in Scozia nel periodo 1992-1996 su pazienti in attesa di trapianto in ritmo sinusale, solo il 52% veniva trattato con digossina²⁰.

La scarsa fiducia nella terapia digitalica era probabilmente legata all'assenza di dati sulla mortalità e ai dubbi sulla sicurezza di questo farmaco soprattutto nei pazienti con SCC secondario a cardiopatia ischemica. In due studi caso-controllo^{21,22}, entrambi effettuati su pazienti con infarto miocardico acuto, l'uso della digitale era risultato un fattore indipendente predittivo di morte nel follow-up anche se i lavori non consentivano di valutare se il rischio incrementale era correlato alla digitale di per sé o ai motivi per i quali era stata prescritta¹⁹. Su casistiche più ampie come quella dello studio MILIS²³ (uno studio su 903 pazienti post-infarto), dopo aggiustamento delle caratteristiche cliniche di ba-

se, la relazione digitale/aumento di mortalità non veniva confermata. Gli autori però, prudentemente, auspicavano uno studio *ad hoc* per escludere potenziali effetti nocivi e, in attesa dei risultati, estrema cautela nell'utilizzo di digitale nel post-infarto.

Lo studio DIG

Per superare i dubbi sull'efficacia e sulla potenziale pericolosità del farmaco, con la collaborazione del NHLBI e del Veterans Affairs Department e di 300 ospedali americani e canadesi, è stato progettato il più grande trial clinico sullo SCC. Questo trial⁵, effettuato in doppio cieco su oltre 6800 pazienti in ritmo sinusale, con frazione di eiezione < 45% e sintomi di SCC, ha valutato parametri solo clinici. Ad un follow-up medio di 37 mesi (range 28-58 mesi) non sono state osservate significative differenze di mortalità totale (gruppo digitale 34.8% e gruppo placebo 35.1%, $p = 0.80$) e cardiaca tra i due gruppi. Il trial tuttavia ha mostrato un trend di riduzione di morte per peggioramento di SCC ($p = 0.06$), una riduzione del 6% delle ospedalizzazioni per tutte le cause e una riduzione statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per peggioramento dello SCC (26% gruppo digitale vs 34% gruppo placebo, $p < 0.001$). Quest'ultimo effetto era così importante da mantenere la significatività anche se combinato con la mortalità. Dall'analisi dei sottogruppi, il maggior vantaggio con digitale è stato osservato in pazienti con cardiomiopatia non ischemica, con frazione di eiezione < 25%, con maggiore dilatazione del ventricolo sinistro e con classe funzionale NYHA più avanzata. Lo studio ancillare, effettuato su pazienti con frazione di eiezione > 45% dimostrò risultati analoghi a quello principale.

Se è vero che lo studio DIG ha dato un importante contributo alla conoscenza del problema del valore della terapia digitalica, esso ha però sollevato numerose questioni legate soprattutto ai limiti metodologici dello studio, dando così soddisfazione sia ai detrattori che ai sostenitori della digitale¹⁹.

Considerazioni rispetto alla popolazione e ai criteri di inclusione

Un primo aspetto di discussione nello studio DIG è il tipo di popolazione studiata: in questo trial infatti c'è una netta prevalenza delle classi funzionali NYHA I, II e III (rispettivamente 13.5, 54 e 30%) rispetto alla IV (2%) che, secondo la maggioranza degli studi, sarebbe la popolazione che trae maggior beneficio dalla digitale. Pertanto il vantaggio dimostrato nel trial dal trattamento con digitale potrebbe essere stato ampiamente sottostimato.

Lo studio inoltre includeva pazienti che già prima dell'inizio del trial assumevano digitale (44% in entrambi i gruppi): proprio nel gruppo randomizzato a

placebo e avviato a sospensione si è osservata un'incidenza di morte e riospedalizzazione del 45% rispetto al 32% dei pazienti randomizzati a placebo che non erano precedentemente in terapia digitalica. Questo aspetto suggerisce come l'assenza di un adeguato periodo di washout prima del trial possa aver in qualche modo influito sull'andamento dei pazienti randomizzati a placebo.

Digitale: farmaco inotropo o neuromodulatore? Considerazioni rispetto alla dose utilizzata e alla digossinemia

Fino a non molto tempo fa si pensava che i benefici della digitale fossero riferibili esclusivamente all'azione inotropica positiva. Più recentemente, lo studio dell'azione di questo farmaco nei tessuti non cardiaci, ha portato alla conoscenza di nuovi meccanismi d'azione come l'aumento della sensibilità barocettoriale, la modulazione del sistema ortosimpatico con riduzione delle catecolamine circolanti, la soppressione della produzione di renina e la modulazione del riassorbimento di sodio da parte del rene.

Queste osservazioni hanno portato a formulare, da parte di alcuni autori, l'ipotesi che la digitale agisca nello SCC principalmente come farmaco neuromodulatore, piuttosto che come inotropo²⁴. Questa ipotesi sembra essere in linea con i risultati del sottostudio del DIG. Esso comprendeva quasi 1000 pazienti con frazione di eiezione conservata (> 45%) e sintomi di insufficienza cardiaca, verosimilmente o in parte correlabili a una disfunzione diastolica. In questo tipo di pazienti, nei quali esiste un generale accordo sul non utilizzo di digitale, si sono osservati sorprendentemente benefici simili rispetto ai pazienti dello studio principale che avevano una frazione di eiezione compresa tra il 25 e il 44%. È probabile che l'effetto favorevole del farmaco in questo gruppo di pazienti nei quali non è indicata terapia inotropica sia legato prevalentemente all'effetto neuromodulatore.

Un ulteriore importante aspetto dell'utilizzo della digitale nello SCC è la dose ottimale. Infatti in passato, considerando l'aspetto inotropo come prevalente, erano state utilizzate dosi generalmente elevate. Recentemente è divenuto chiaro che dosi più basse sono egualmente efficaci e risultano meno pericolose. Gheorghiadu et al.²⁵ hanno dimostrato come l'aumento della dose di farmaco in pazienti con SCC (da 0.20 ± 0.1 a 0.39 ± 0.1 mg/die che corrispondevano rispettivamente ad una digossinemia di 0.7 ± 0.2 e 1.2 ± 0.4 ng/dl) incrementasse la funzione del ventricolo sinistro espressa come frazione di eiezione ma non avesse alcun effetto aggiuntivo sull'assetto neuroormonale.

In un sottostudio del trial PROMISE, dosi elevate di digossina (> 1.1 ng/dl) erano un fattore correlato in modo indipendentemente a prognosi avversa²⁶. Nonostante diverse segnalazioni di effetti favorevoli della

digitale nello SCC somministrata già a basse dosi, lo studio DIG non ha posto eccessiva attenzione al problema dosaggio: il range di digossinemia appare molto ampio (compreso tra lo 0.5-2.0 ng/dl) e ad 1 mese dall'inizio del trial il 12% era addirittura fuori dai range stabiliti. Il dosaggio utilizzato nel trial appare elevato se si considera che la dose mediana dei pazienti trattati era di 0.25 mg/die, e che l'81% dei pazienti randomizzati a digitale assumeva una dose giornaliera ≥ 0.25 mg.

In un'intervista rilasciata da Gheorghiad²⁷ venivano riportati dati di una sottoanalisi dello studio DIG, peraltro non pubblicati, dai quali emergeva una consistente differenza di mortalità nel gruppo trattamento a seconda che la digossinemia determinata ad 1 mese dall'inizio dello studio fosse < 1.0 ng/dl (mortalità del 30%) o > 2.0 ng/dl (mortalità del 63%). Questi dati e i dati del PROMISE²⁶ precedentemente citati, starebbero per un potente effetto sfavorevole della digitale con evidenza di aumento di mortalità dei pazienti trattati se il farmaco è utilizzato a dosi eccessivamente elevate.

Nel gruppo trattamento dello studio DIG, peraltro, era stato riportato un eccesso di "morti cardiache per altre cause" (di cui molte erano "improvvisi") ed è possibile che alcune di queste siano correlabili alla dose elevata utilizzata nel trial.

Era post-studio DIG: ma i vantaggi sono davvero consistenti?

Uno dei punti di maggiore controversia è il concreto vantaggio che la terapia digitalica offre: infatti essa, pur diminuendo in modo significativo le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, riduce le ospedalizzazioni totali in modo assai modesto (solamente del 6%) che secondo Packer¹⁹ equivarrebbe ad evitare 9 ospedalizzazioni con un trattamento di 1000 pazienti per anno. Di diverso parere e apparentemente maggiormente documentato appare Yusuf²⁸ che, considerando le riospedalizzazioni nel follow-up del trial (verosimilmente non conteggiate da Packer) e il numero di pazienti che effettivamente aveva assunto digitale nei gruppi randomizzati, afferma che il vantaggio reale dal trattamento sarebbe quello di evitare circa 53 ospedalizzazioni per 1000 pazienti trattati in 1 anno. Tale vantaggio secondo Yusuf appare sufficientemente consistente da consigliare l'utilizzo della digitale in tutti i pazienti affetti da SCC.

L'associazione con i betabloccanti: una questione irrisolvibile

Se è vero che la digitale agisce prevalentemente come farmaco neuromodulatore, un problema importante è capire quale ruolo essa abbia nell'approccio attuale

della terapia dello SCC e, in particolare, rispetto a farmaci che direttamente contrastano l'attivazione simpatica. Recentemente i farmaci betabloccanti sono diventati fondamentali nella terapia dello SCC sia per la loro capacità di ridurre il rischio di morte e di instabilizzazione, sia per gli effetti benefici sulla classe funzionale NYHA e sulla frazione di eiezione.

Non esistono però dati relativi all'associazione della digitale con i betabloccanti: nello studio DIG non è possibile conoscere la percentuale di pazienti che assumevano betabloccanti né se tale percentuale era differente tra gruppo trattamento e gruppo placebo²⁹. Nei principali trial eseguiti su SCC e farmaci betabloccanti³⁰⁻³⁴ l'utilizzo della digitale non era indispensabile ma era permesso e la percentuale di pazienti in terapia con digitale era compresa tra il 38 e il 91%. In nessun trial l'uso di digossina differiva nelle caratteristiche di base tra gruppo trattamento e gruppo placebo e non esistono dati che stabiliscano se l'utilizzo della terapia con digitale associata a betabloccante abbia effetti benefici aggiuntivi rispetto ai soli betabloccanti.

La questione è tutt'altro che banale, in quanto essendo l'effetto della digitale parzialmente sovrapponibile a quello dei betabloccanti, la domanda se nell'attuale terapia dello SCC i pazienti trattati con betabloccanti debbano ancora essere trattati con digitale appare giustificata³⁵. È probabile infatti che il modesto vantaggio ottenuto dalla terapia digitalica (in termini di morbilità-riospedalizzazioni) sia "incluso" nel beneficio globale del trattamento con betabloccante. Purtroppo questa e molte altre questioni sollevate dallo studio DIG resteranno irrisolte in quanto, allo stato attuale, risulta improponibile un nuovo trial soprattutto per i costi proibitivi e per lo scarso interesse dell'industria farmaceutica nei confronti di una molecola a così basso costo.

Nell'era dei farmaci che migliorano la sopravvivenza, il ruolo della digitale risulta sempre più circoscritto anche se non completamente soppiantato; come osserva Packer nel suo editoriale¹⁹ lo studio DIG modifica un aspetto fondamentale del nostro modo di operare: essendo il farmaco incapace di modificare mortalità e storia naturale di malattia, elimina ogni obbligo etico del suo utilizzo e relega questo farmaco dietro altre molecole come gli ACE-inibitori i cui vantaggi si sono dimostrati in tutte le classi funzionali NYHA di trattamento, i betabloccanti i cui vantaggi sono dimostrati per le classi NYHA II e III e recentemente IV (studio COPERNICUS interrotto precocemente per eccesso di beneficio nei pazienti in trattamento con betabloccante e non ancora pubblicato) e lo spironolattone i cui attuali vantaggi sono dimostrati solo nelle classi NYHA più avanzate (come la III e la IV).

Considerando che attualmente la digitale è utilizzata in Italia nello SCC nella maggioranza dei pazienti (il 68% dei pazienti con SCC effettua digitale dal database dell'IN-CHF), alla luce dei dati esistenti, pare non sia giustificata una sospensione indiscriminata di que-

sto farmaco, particolarmente se allo SCC si associano eziologia idiopatica, fibrillazione atriale, grave disfunzione ventricolare sinistra e classe funzionale NYHA avanzata.

Riassunto

Nonostante i glicosidi digitalici siano utilizzati da oltre due secoli e nonostante i numerosissimi studi effettuati, il ruolo di questi farmaci nella terapia dello scompenso cardiaco appare ancora controverso. Lo studio DIG, un trial su 6800 pazienti effettuato per superare i dubbi sull'efficacia e sulla potenziale pericolosità della digitale, ha dimostrato che il farmaco presenta un effetto neutro sulla mortalità, mentre è capace di ridurre significativamente le ospedalizzazioni per peggioramento del quadro clinico. Il trial però solleva numerose questioni sia sul tipo di reclutamento (in quanto includeva molti pazienti già precedentemente in terapia digitalica), sia sulla dose utilizzata che appare assai elevata (l'81% dei pazienti randomizzati a digitale utilizzava una dose ≥ 0.25 mg), sia sul reale beneficio della terapia digitalica in termini di riduzioni delle ospedalizzazioni rispetto al numero di pazienti trattati. Nella terapia dello scompenso cardiaco cronico, punto importante e ancora irrisolto è se l'associazione di digitale con betabloccante abbia effetti benefici aggiuntivi rispetto ai soli betabloccanti, considerato che entrambi i farmaci hanno una dimostrata azione di soppressione sull'attivazione ortosimpatica.

Parole chiave: Insufficienza cardiaca cronica; Digossina; Terapia.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Aldo Pietro Maggioni per i preziosi suggerimenti nella stesura dello scritto.

Bibliografia

1. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. Birmingham: M Swinney, 1785: XV.
2. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 648.
3. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 1A-38A.
4. Task Force ANMCO-SIC in collaborazione con ANCE. Linee guida sullo scompenso cardiaco. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1998.
5. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
6. Gheorghiade M, Zarowitz BJ. Review of randomized trials

- of digoxin therapy in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 1992; 69: 48G-62G.
7. Tauke J, Goldstein S, Gheorghiade M. Digoxin for chronic heart failure: a review of randomized controlled trials with special attention to the PROVED and RADIANCE trials. Prog Cardiovasc Dis 1994; 37: 49-58.
8. Riaz K, Forker AD. Digoxin use in congestive heart failure. Drugs 1998; 55: 747-58.
9. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. JAMA 1988; 259: 539-44.
10. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1989; 320: 677-83.
11. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol 1988; 61: 371-5.
12. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? Am J Med 1982; 73: 244-50.
13. Dobbs SM, Kenyon WI, Dobbs RJ. Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. BMJ 1977; 1: 749-52.
14. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Lancet 1988; 1: 489-93.
15. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med 1982; 306: 699-705.
16. 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.
17. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with ACE-inhibitors. RADIANCE Study. N Engl J Med 1993; 329: 1-7.
18. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin? A systematic review and meta-analysis. Am J Med 1990; 88: 279-86.
19. Packer M. End of the oldest controversy in medicine. Are we ready to conclude the debate on digitalis? N Engl J Med 1997; 336: 575-6.
20. Huwez FU, Belcher PR, Naik SK, Wheatly DJ. Digoxin use in patients awaiting heart transplantation for systolic left ventricular failure. Int J Cardiol 1998; 64: 221-3.
21. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Merab JP, Ferrick KJ. Effect of digitalis treatment on survival after myocardial infarction. Am J Cardiol 1985; 55: 623-30.
22. Moss AJ, Davis HT, Conard DL, DeCamilla JJ, Odoroff CL. Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 1150-6.
23. Muller JE, Turi ZG, Stone PH, et al. Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. Experience in the MILIS study. N Engl J Med 1986; 314: 265-71.
24. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? Circulation 1991; 84: 2181-6.
25. Gheorghiade M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H, Goldstein S. 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.

26. Mancini DM, Benotti JR, Elkayam U, et al. Antiarrhythmic drug use and high serum levels of digoxin are independent adverse prognostic factors in patients with chronic heart failure. (abstr) *Circulation* 1991; 84 (Suppl II): 243A.
27. Gheorghide M. Serum digoxin doses below 1 ng/dl held safer. (interview) *Intern Med News* 15 Aug 1997.
28. Yusuf S. Digoxin in heart failure: results of the recent digoxin investigation group trial in the context of other treatments for heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1685-8.
29. Yusuf S, Gorlin R, Garg R. Letter to the Editor. *N Engl J Med* 1997; 337: 2.
30. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study*. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
31. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *US Carvedilol Heart Failure Study Group*. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
32. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *MOCHA Investigators*. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
33. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
34. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)*. *CIBIS Investigators and Committees*. *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
35. Hauptman PJ, Garg R, Kelly RA. Cardiac glycosides in next millennium. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 247-54.