



Crataegus monogyna. Foto: Salvador Cañigüeral.

Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco (*Crataegi folium cum flore*)

Salvador Cañigüeral Folcarà
Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Abstract

Hawthorn leaf with flower consists of dried flowering twig tips of several species of *Crataegus*. Its main constituents are flavonoids and oligomeric proanthocyanidins, which are considered responsible for the cardiovascular activity of the drug. Its extracts have shown the following pharmacological activities: positive inotropic, antiarrhythmic, negative batmotropic, positive dromotropic, cardioprotective against myocardial ischemia, antioxidant, inhibition of platelet aggregation and reduction in peripheral vascular resistance. Clinically, hawthorn leaf with flower preparations have shown to be useful in the treatment of mild cardiac insufficiency (stages I and II of NYHA classification), old heart, several rhythm disorders, as well as coadjuvant in the treatment of mild hypertension. It has very low toxicity and good tolerance.

Key words

Hawthorn, *Crataegus*, proanthocyanidins, flavonoids, cardiac insufficiency.

Resumen

La sumidad de espino blanco está constituida principalmente por las hojas y flores de diversas especies de *Crataegus*. Sus principales componentes son flavonoides y proantocianidinas oligoméricas, a las cuales se les atribuye la actividad sobre el sistema cardiovascular. Sus extractos tienen actividad inotrópica positiva, antiarrítmica, batmotrópica negativa, dromotrópica positiva, cardioprotectora frente a fenómenos de isquemia miocárdica, antioxidante y antiagregante plaquetaria, disminuyendo también la resistencia vascular periférica. Clínicamente, los preparados de sumidad de espino blanco resultan útiles en el tratamiento de estados leves de insuficiencia cardíaca (grados I y II de la clasificación de la NYHA), corazón senil y algunos trastornos del ritmo, empleándose también como coadyuvante en el tratamiento de casos de hipertensión ligera. Es muy poco tóxica y bien tolerada.

Palabras clave

Espino blanco, *Crataegus*, proantocianidinas, flavonoides, insuficiencia cardíaca.

Sinónimos y equivalencias (1, 2)

Castellano: Hoja y flor de espinillo blanco, sumidad de espinillo albar (espinillo blanco, majuelo, oxiacanto).

Latín: Herba crataegi.

Catalán: Summitat d'espí blanc (arç blanc, espinalb).

Euskera: Elorri zuriaren puja loreduna.

Gallego: Espinheiro alvar.

Francés: Sommité d'aubépine épineuse (épine blanche, épine de mai).

Inglés: Hawthorn leaf with flower (whitethorn, maythorn, harthorne).

Italiano: Sommitá de biancospino.

Alemán: Weissdornblätter mit Blüten (Hagedorn, Mehdorn).

Portugués: Parte aerea de pirliteiro.

Holandés: Meidorn, haagdorn.

Definición y descripción de la droga

La sumidad de espinillo blanco (*Crataegi folium cum flore*) está constituida por las sumidades flo-

ridas desecadas de *Crataegus monogyna* Jacq. Lidm., *C. laevigata* (Poir.) D.C. (Sinónimos: *C. oxyacantha* L., *C. oxyacanthoides* Thuill.) sus híbridos o, más raramente, otras especies europeas de *Crataegus*, incluyendo *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd. y *C. nigra* Waldst. et Kit., *C. azarulus* L. Según la Farmacopea Europea, debe contener un mínimo de 1,5% de flavonoides totales, expresados como hiperósido con respecto a la droga desecada (1, 2, 3, 4).

La sumidad de espinillo blanco contiene principalmente hojas y flores, acompañadas de trozos de tallo leñosos, de color pardo oscuro y 1 a 2,5 mm de diámetro. Las hojas son pecioladas, más o menos profundamente lobuladas, con el margen ligeramente aserrado o casi entero, más oscuras en la cara superior que en el envés, donde se aprecia una densa nerviación reticular. En las flores, que pueden presentarse reunidas en densos corimbos, se aprecia un receptáculo de color marrón claro o gris verdoso, con lacinias triangulares (sépalos) en su parte superior y cinco pétalos de blanco-amarillentos a marrón claro (1, 4, 5).

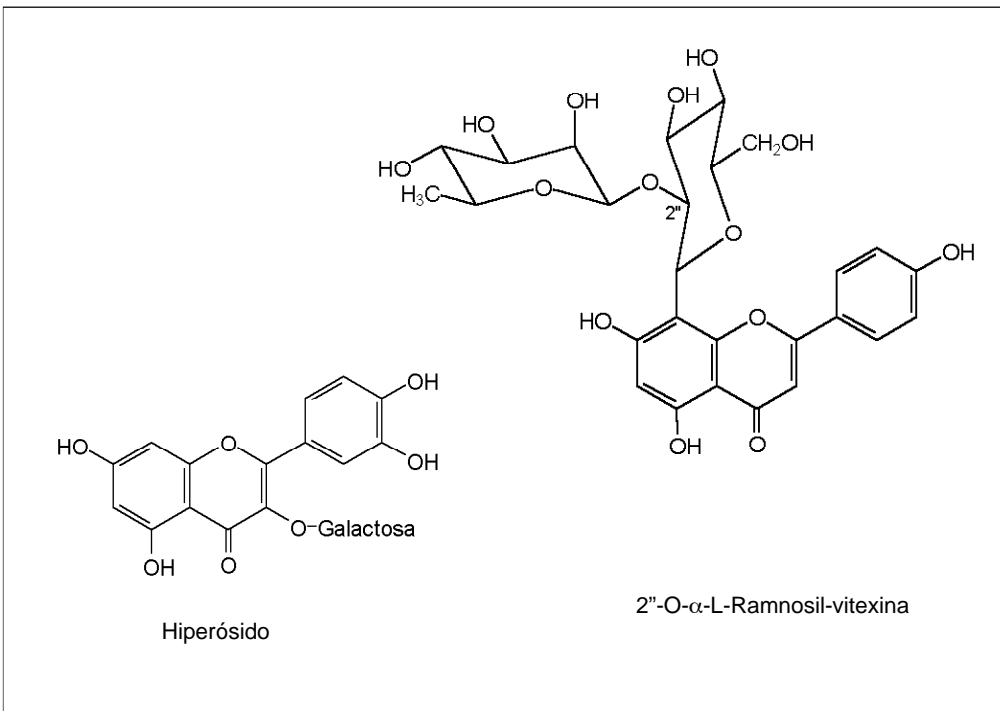


Figura 1. Principales heterósidos flavónicos de la sumidad de espinillo blanco



Composición (1, 5, 6)

Los principales componentes de la sumidad de espino blanco son flavonoides y proantocianidinas.

1. Flavonoides: 1-2%.

Los flavonoides mayoritarios (FIGURA 1) son distintos según la parte de la droga (hojas, flores). Incluyen tanto O- como C-heterósidos. Entre los primeros destaca el hiperósido (flavonoide mayoritario en las hojas), mientras que entre los segundos destaca la 2^a-ramnosil-vitexina (principal flavonoide de las flores). Acompañan a estos dos compuestos otros O-heterósidos de luteolina (3', 7-diglucozil-luteolina), apigenina (7-O-glucozil-apigenina) y quercetina (rutósido, trazas de espireósido) y C-heterósidos de luteolina y apigenina (vitexina, orientina, isovitexina, etc.).

2. Proantocianidinas (picnogenoles): 1-3%.

Se ha descrito la presencia diversos oligómeros proantocianidínicos (FIGURA 2), que van de dímeros a octámeros. Entre ellos destacan el dímero B-2 y el trímero C-1, que están acompañados por los dímeros A1 y B-5, entre otros. Contiene también monómeros, como (+)-catequina y (-)-epicatequina.

3. Otros componentes.

Ácidos fenoles y derivados (ácido cafeico, ácido clorogénico), aminas aromáticas (feniletilaminas), ácidos triterpénicos pentacíclicos, particularmente ácidos ursólico, oleanólico y crataególico (= ácido 2-hidroxioleanólico), trazas de aceite esencial y sales minerales, especialmente potásicas.

Acciones farmacológicas

La mayor parte de estudios experimentales y clínicos han sido realizados con extractos hidroalcoólicos, a veces estandarizados en su contenido en proantocianidinas oligoméricas (18,75%) y/o flavonoides (2,2%). Algunos ensayos se han realizado con fracciones enriquecidas en estos dos grupos de compuestos, que, especialmente las proantocianidinas, aparecen como principales responsables de las acciones farmacológicas de la sumidad de espino albar.

Acción cardiotónica y antiarrítmica (1, 7, 8).

Los preparados de sumidad de espino blanco producen un efecto inotrópico positivo (aumentan la fuerza de contracción miocárdica) y batmotrópico negativo (disminuyen la excitabilidad cardíaca). En

relación a las mismas cabe destacar que, a diferencia de los heterósidos cardiotónicos y otros agentes inotrópicos positivos, la sumidad de espino blanco prolonga, de forma concentración-dependiente, el periodo refractario de la célula miocárdica (9). Además, ejerce su efecto inotrópico causando un menor aumento en el consumo de oxígeno.

También aumenta la velocidad de conducción intracardiaca de la excitación (efecto dromotrópico positivo), disminuyendo el tiempo de conducción auriculoventricular. Por lo que se refiere al cronotropismo, se han observado efectos cronotrópicos positivos *in vitro*, mientras que *in vivo* se han demostrado efectos protectores sobre las arritmias inducidas por aconitina, CaCl₂, y CHCl₃/adrenalina, así como frente a taquicardia y fibrilación ventricular inducidas por isquemia-reperusión (10, 11).

Acción cardioprotectora, frente a fenómenos de isquemia miocárdica (1, 6, 7, 12-17). Efectivamente, los preparados a base de sumidad de espino ejercen un efecto vasodilatador coronario, mejoran el flujo coronario y por tanto la irrigación y oxigenación miocárdicas y aumentan la tolerancia miocárdica a la deficiencia de oxígeno. Además, presentan actividad antioxidante, principalmente a través de la captación de radicales libres (18-21), con un efecto protector sobre el miocardio, tejido hepático y pancreático (22). Recientemente, se ha descrito que extractos de espino blanco son capaces de inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP (23).

Acción vasodilatadora periférica, dando lugar a una disminución de la resistencia vascular y a una ligera disminución de la presión arterial (12, 24, 25):

Diversos mecanismos podrían intervenir en las acciones descritas (6, 14, 18, 25).

- Inhibición de la actividad de la 3'-5'-AMPc diestérasa.
- Inhibición de la Na⁺-K⁺-ATPasa.
- Inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ (y estimulación de la síntesis de prostaciclina (PGI₂)).
- Actividad antioxidante.
- Inhibición de la elastasa en neutrófilos humanos.

Otras acciones

Extractos de sumidad de espino blanco han demostrado una ligera actividad depresora sobre el sistema nervioso central en diversos modelos

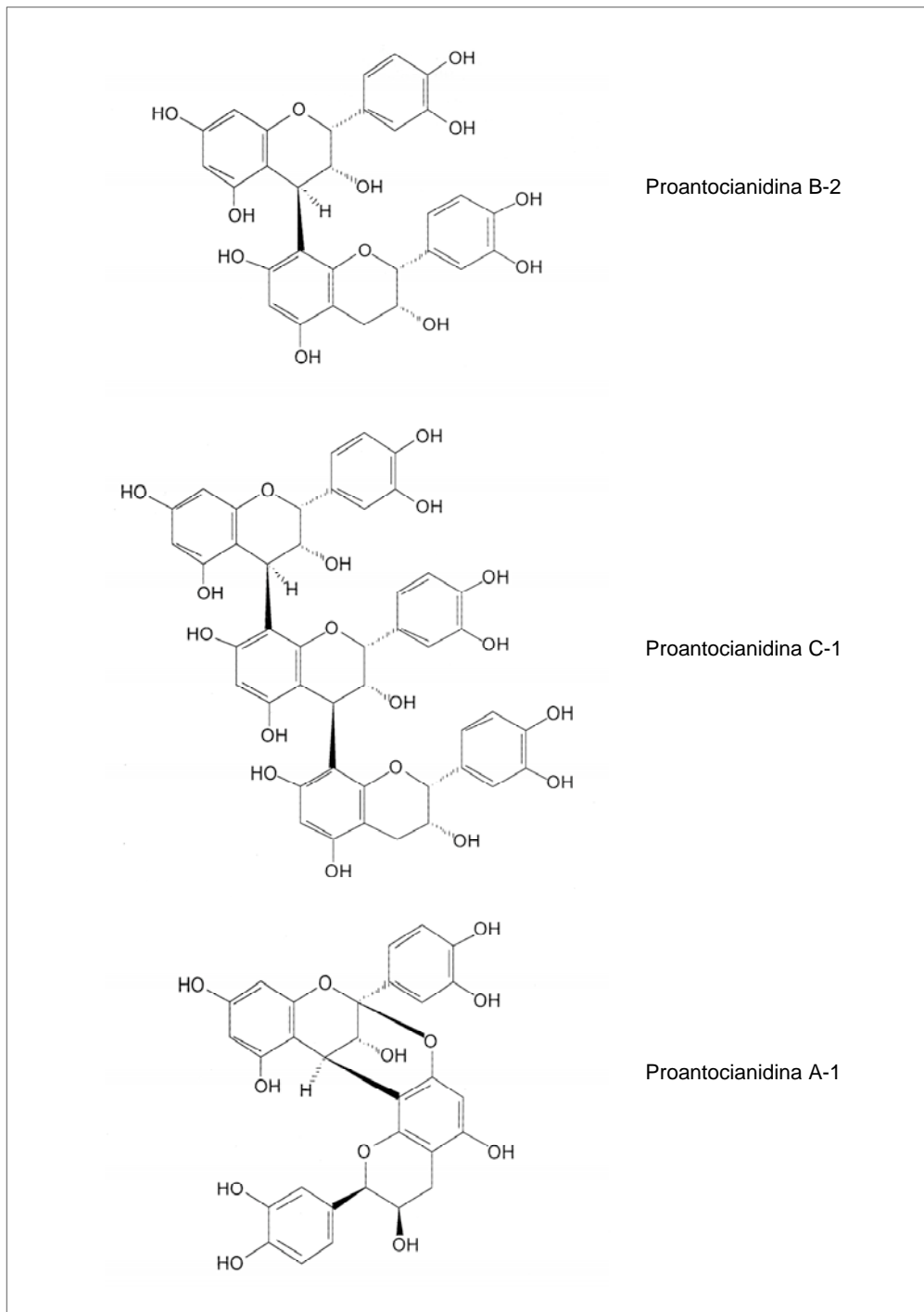


Figura 2. Proantocianidinas de la sumidad de espino blanco



animales, destacando el aumento del tiempo de sueño inducido por barbitúricos y la disminución de la motilidad espontánea ^(1, 12, 13).

Finalmente, una fracción triterpénica del extracto hexánico de la sumidad de espino blanco, cuyo componente mayoritario era el cicloartenol (81%) demostró acción antiinflamatoria por vía oral en diversos modelos de inflamación aguda ⁽²⁶⁾.

Indicaciones

La principal indicación de los preparados de sumidad de espino blanco es la insuficiencia cardiaca leve (grados I y II de la NYHA, TABLA 2). La experiencia clínica pone de manifiesto que la administración de 160-900 mg/día de extractos hidroalcohólicos secos valorados en proantocianidinas y/o flavonoides durante 4 a 8 semanas, produce un aumento de la tolerancia al trabajo cardiaco y un descenso del producto tensión arterial-frecuencia cardiaca, así como una mejora de la sintomatología y de la calidad de vida del paciente. La tolerancia es buena y se observa ausencia de efectos secundarios indeseables.

También resulta clínicamente útil en el tratamiento de las alteraciones del ritmo cardiaco que no requieran el uso de digitálicos: extrasístoles, taquicardia paroxística, bradiarritmia.

Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association

Clase I No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones.

Clase II Limitación ligera de la actividad física. El enfermo no presenta síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angina.

Clase III Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, éstos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.

Clase IV Incapacidad de llevar a cabo ninguna actividad en ausencia de síntomas. Éstos pueden estar presentes incluso en reposo.

TABLA 1. Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association (NYHA).

Indicaciones aprobadas por ESCOP:

Preparados basados en extractos hidroalcohólicos: Insuficiencia cardiaca grado II (NYHA).

Tisanas y otros preparados diferentes de los anteriores: Alteraciones del ritmo cardiaco de origen nervioso. Coadyuvante en el tratamiento de alteraciones de la función cardiaca o circulatoria.

Indicaciones aprobadas por la Comisión E:

Insuficiencia cardiaca grado II (NYHA).

TABLA 2. Indicaciones aprobadas para la sumidad de espino blanco por ESCOP y la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán.

Se emplea asimismo en casos de corazón senil, en la prevención de anginas de pecho, recuperación postinfarto y como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial leve.

La sumidad de espino blanco se incluye frecuentemente en la formulación de preparados sedantes para el tratamiento de ansiedad, insomnio y manifestaciones clínicas atribuibles a alteraciones neurovegetativas.

Estudios clínicos

1. Estudios realizados con un extracto hidroalcohólico seco (relación droga-extracto de 4-7:1) estandarizado a un contenido del 2,2 % de flavonoides (LI 132):

- U. Schmidt y colaboradores ⁽²⁷⁾ llevaron a cabo un estudio controlado frente a placebo, a doble ciego, en el que participaron 78 pacientes con insuficiencia cardiaca grado NYHA II (media de edad: 61,3 años). Al grupo control se le administró, durante 8 semanas, 600 mg/día de extracto. En el grupo *verum* observaron un aumento significativo de la tolerancia al ejercicio, así como una reducción del producto presión sistólica-frecuencia cardiaca y una importante mejoría en los síntomas clínicos. En el grupo placebo no se observó mejoría alguna ni se modificaron los parámetros.

- Förster, A. et al. ^(6, 28), en un estudio a doble ciego frente a placebo, realizado con 72 pacientes con insuficiencia cardiaca grado II (NYHA) a los que les administraron diariamente 900 mg de extracto durante 8 semanas, fue posible demostrar por ergospirometría un aumento significativo



de la captación de oxígeno: En el grupo tratado la resistencia al ejercicio aumentó en 30 segundos, mientras que en el grupo placebo el aumento fue de sólo 2 segundos.

- En un estudio comparativo a doble ciego ^(6, 28) con 132 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca grado II (NYHA) a los que se les administraron diariamente 900 mg de extracto o 37,5 mg/día de captopril durante 8 semanas, Tauchert, M. y colaboradores observaron un significativo incremento en la tolerancia al ejercicio, con reducción del producto presión-frecuencia cardiaca y una reducción de la intensidad de los síntomas de alrededor del 50%, sin apreciarse diferencias significativas entre ambos grupos.

- En otro estudio a doble ciego frente placebo en el que intervinieron 85 pacientes con insuficiencia cardiaca grado NYHA II ⁽²⁸⁾, tras la administración diaria de 300 mg del extracto LI 132 durante 4 semanas, se apreció un aumento en la eyección cardiaca en el grupo tratado que no se tradujo en diferencias significativas en cuanto a la resistencia al ejercicio o la mejoría de la sintomatología clínica.

- D.Loew y cols. ⁽²⁹⁾ investigaron, en un estudio de vigilancia, la eficacia de la administración de 900 mg/día de extracto a 1476 pacientes con insuficiencia cardiaca de grados I y II de la clasificación de la NYHA. Al final del tratamiento (8 semanas), se observó una mejoría global del 66,6%, con una ausencia casi absoluta de síntomas en los pacientes con grado I.

2. Estudios realizados con un extracto hidroalcohólico seco (relación droga: extracto 5:1) estandarizado a un contenido en proantocianidinas del 18,75 % (WS-1442):

- En un estudio a doble ciego controlado frente a placebo y aleatorizado en el que participaron 30 pacientes con insuficiencia cardiaca grado II (NYHA), se les administró durante 8 semanas 160 mg/día del extracto en dos tomas. Los principales parámetros estudiados fueron la alteración del producto tensión-frecuencia cardiaca, en ejercicio controlado y la valoración subjetiva del estado general. Los parámetros secundarios fueron la tolerancia al ejercicio y el cambio en la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. En el grupo tratado se observó una mejora significativa en todos los

parámetros. En ambos grupos se apreció un leve descenso de la presión arterial sistólica y diastólica. No se registraron reacciones adversas ⁽³⁰⁾.

- En un estudio observacional multicéntrico se monitorizaron 1011 pacientes con insuficiencia cardiaca grado NYHA II tratados con 900 mg/día del extracto WS 1442 durante 24 semanas. Se registró una marcada mejoría en la sintomatología clínica (tolerancia al ejercicio, fatiga, palpitaciones y disnea de esfuerzo). El edema maleolar y la nicituria desaparecieron, respectivamente, en un 83% y se redujo al 50% el número de pacientes que padecían estos síntomas. Además se observó una reducción en la tensión arterial y un aumento en la tolerancia al ejercicio y una reducción del producto tensión arterial-frecuencia cardiaca. El efecto del extracto WS 1442 se manifestó también en un aumento en la eyección cardiaca. La monitorización prolongada puso de manifiesto una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo, un aumento del número de pacientes normorritmicos durante las 24 horas y una reducción del número de pacientes con depresiones del segmento ST, arritmias y extrasístoles ventriculares en el máximo nivel de ejercicio, lo que evidencia el aumento de la perfusión miocárdica. Más de dos terceras partes de los pacientes se sintieron mejor o mucho mejor tras 24 semanas de tratamiento y más del 75% de los médicos participantes en el estudio valoró como buena o muy buena la eficacia del tratamiento. En el 98,7% de los casos, el tratamiento fue bien o muy bien tolerado ⁽³¹⁾.

- La administración durante 4 semanas de 480 mg/día de un extracto hidroalcohólico de sumidad de espino blanco a 20 pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA, grado II), produjo un aumento significativo de la eyección ventricular y de la presión arterial, tanto en reposo como durante el ejercicio, un ligero descenso y un aumento de la tolerancia al ejercicio ⁽⁶⁾.

- A. Weikl y col. observaron un incremento muy significativo de la eyección ventricular, tras la administración de 240 mg/día de extracto durante 4 semanas a 7 pacientes con insuficiencia de grados I-III (NYHA) ⁽⁶⁾.

- En un estudio a doble ciego frente a placebo que incluyó 136 pacientes con insuficiencia cardiaca grado NYHA II, se ensayó el tratamiento con 160



AUTOR	PREPARADO	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE PACIENTES	INDICACIÓN	POSOLÓGIA	DURACIÓN	MEJORA EN LA SINTOMATOLOGÍA	TOLERANCIA AL EJERCICIO	ØPXF	OTROS
Bödigerheimer, K. Et al. (1994)	LI 132	DCP	85	NYHA II	300 mg/día	4 semanas	φ	φ	φ	EC +
Förster, A. et al. (1994)		DCP	72	NYHA II	900 mg/día	8 semanas	+	+	SD	SD
Loew, D. et al. (1996)		EA	1476	NYHA III	900 mg/día	4-8 semanas	+	SD	SD	↓ TA
Schmidt, U. et al. (1994)		DCP	78	NYHA II	600 mg/día	8 semanas	+	+	+	SD
Tauchert, M. et al (1994)		CDC	132	NYHA II	900 mg/día	8 semanas	+	+	+	SD
Leuchtgens, A (1993)	WS-1442	DCP	30	NYHA II	160 mg/día	8 semanas	+	SD	+	SD
Tauchert, M. et al (1999)		EA	1011	NYHA II	900 mg/día	24 semanas	+	+	+	↑ EC ↓ TA
(Eichstädt et al., (1989)		EA	20	NYHA II	480 mg/día	4 semanas	+	+	SD	↑ EC ↓ TA
Weikl, A. et al (1992)		EA	7	NYHA III/II	240 mg/día	4 semanas	SD	SD	SD	↑ EC
Weikl, A. et al (1996)		DCP	136	HYHA II	160 mg/día	8 semanas	+	+	+	SD

TABLA 3: Estudios clínicos.

LI 132: Extracto hidroalcohólico seco (4-7:1) estandarizado: 2'2% de flavonoides.

WS-1442: Extracto hidroalcohólico seco (5:1) estandarizado: 18'75 % de proantocianidinas

EA: Estudio abierto. PDC: Doble ciego frente a placebo. CDC: Doble ciego frente a captopril.

↓ Tx F: Reducción del producto tensión arterial x frecuencia cardiaca. EC: Eyección cardiaca. TA: Tensión arterial.

φ: No significativo. +: Significativo. ↑: Aumento. ↓: Reducción. SD: Sin datos.

mg/día de extracto (WS 1442) durante ocho semanas. En el grupo tratado se observó un aumento significativo de la tolerancia al ejercicio y una reducción de la tensión arterial y del producto presión sistólica x frecuencia cardiaca/100), mientras que el grupo placebo empeoró. El grupo tratado observaron una mejoría en los principales síntomas clínicos (es decir, aumento del rendimiento, mejora de la respiración, reducción o desaparición del edema maleolar, etc.), así como una mayor calidad de vida traducida en sensación de bienestar. El tratamiento fue *muy bien tolerado*. Los autores concluyeron que el extracto ensayado era una medicación efectiva y de bajo riesgo para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca grado II ⁽³²⁾.

Posología y forma de administración

Los preparados de sumidad de espino blanco se administran por vía oral en formas farmacéuticas sólidas o líquidas. Los tratamientos pueden ser prolongados, con una duración mínima de 6 semanas.

Si aparecen edemas maleolares o, tras seis semanas de tratamiento, los síntomas persisten, se debe consultar al médico. En caso de disnea o dolor en la región precordial que irradie hacia los brazos, parte superior del abdomen o cuello, es conveniente una revisión médica inmediata.

Por lo que se refiere a la dosificación, adjuntamos a continuación las recomendaciones de la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán y de ESCOP.



COMISIÓN E ⁽³⁾

Salvo otra prescripción: 160-900 mg/día de extracto hidroalcohólico (etanol 45% v/v o metanol 70% v/v, con una relación droga-extracto de 4-7:1, con un contenido definido en flavonoides o proantocianidinas, correspondiente a 30-168,7 mg de proantocianidinas, calculadas como epicatequina o 3,5-19,8 mg de flavonoides, calculados como hiperósido (DAB 10), repartidos en dos o tres tomas. La duración del tratamiento debe ser como mínimo de seis semanas.

ESCOP ⁽⁶⁾

Extractos hidroalcohólicos (con relación droga-extracto 4-7:1, y un contenido definido proantocianidinas oligoméricas o flavonoides): 160-900 mg/día.

Droga en infusión: 1-1,5 g de droga cortada, 3-4 veces al día.

Polvo de la droga: 2-5 g/día.

Tintura (Codex Fr.IX): preparado por maceración de 200 g de droga en 1000 g de etanol de 60° ⁽³³⁾: 20 gotas, dos o tres veces al día.

Extracto fluido (Codex Fr.IX): 0,5-2 g/día, (60-120 gotas, tres veces al día).

Extracto seco (Farmacopea belga, V): 50-300 mg, tres veces al día.

Macerado glicerinado: 50 gotas, 3 veces/día.

Contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios ⁽⁶⁾

Se trata de una droga de muy baja toxicidad. No se han descrito contraindicaciones, efectos secundarios ni toxicidad por sobredosificación.

En ensayos realizados con un extracto hidroalcohólico estandarizado (18,75% de proantocianidinas oligoméricas) de sumidad de espinillo blanco, no se observaron efectos tóxicos en ratas y ratones tras la administración oral de 3000 mg/kg. Tras administración i.p. la DL₅₀ resultó ser de 1170 mg/kg en ratones y de 750 mg/kg en ratas; los síntomas tóxicos observados incluyeron sedación, piloerección, disnea y temblor.

No se observaron efectos tóxicos tras la administración oral a ratas y perros de 30, 90 y 300 mg/kg/día durante un periodo de 26 semanas.

Precauciones

No se han descrito efectos sobre la conducción de vehículos o maquinaria ni interacciones con otros medicamentos. Sin embargo, la asociación con heterósidos cardiotónicos debe efectuarse sólo bajo supervisión médica.

Por lo que se refiere a su utilización durante el embarazo y la lactancia, dada la ausencia de datos en humanos, se recomienda evitar su uso en estas circunstancias, salvo que se realice bajo control médico.

El fruto de espinillo blanco

De las mismas especies de *Crataegus* que proporcionan la sumidad de espinillo blanco, se obtiene otra droga constituida por los frutos (*Crataegi fructus*, fruto de espinillo blanco). Si bien no es objeto del presente artículo, queremos señalar que sus componentes principales son también flavonoides y proantocianidinas, siendo más rica que la sumidad en este último grupo de sustancias. El fruto de espinillo blanco se destina generalmente a la obtención industrial de extractos destinados a la elaboración de medicamentos ⁽¹⁾.

Se utiliza para las mismas indicaciones que la sumidad, lo cual puede justificarse por la similitud de sus componentes. Sin embargo prácticamente no existen trabajos publicados sobre su farmacología ⁽³⁾.

Direcciones de contacto:

Salvador Cañigüeral
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia
Av. Diagonal, 643
08028 Barcelona
caniguer@farmacia.far.ub.es

Bernat Vanaclocha
Centre Natura
Na Jordana, 11
46240 Carlet (Valencia)
cita@fitoterapia.net

Referencias bibliográficas

1. Cañigüeral S, Vila R, Wichtl M, editores. Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para infusión y tisana. Un manual de base científica para Farmacéuticos y Médicos. Milano: OEMF; 1998, 167-172.
2. Artech A, editor. Fitoterapia. Vademécum de Prescripción. Barcelona: Masson, 1998, 200-3.



3. Blumenthal M, editor. The Complete German Commission E Monographs. Austin (Texas): American Botanical Council, 1998, 142-4; 333-5.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. Madrid: Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997 (Supl 2000), 2079-81.
5. Bruneton J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants. 2ª edición, Paris: Technique et Documentation – Intercept, 2000, 396-8.
6. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs: *Crataegi folium cum flore*. Exeter: ESCOP, 1999, 11 pp.
7. Loew D. Phytogetic drugs in heart diseases exemplified by *Crataegus*. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149 (8-10): 226-8.
8. Popping S, Rose H, Ionescu I, Fischer Y, Kammermeier H. Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:1157-61.
9. Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Pharmacologic action profile of *crataegus* extract in comparison to epinephrine, amirone, milrinone and digoxin in the isolated perfused guinea pig heart. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:1261-5.
10. Krzeminski T D, Chatterjee SS. Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha*. *Pharm Pharmacol Lett* 1993; 3:45-48.
11. Al Makdessi S, Sweidan H, Dietz K, Jacob R. Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. *Basic Res Cardiol* 1999; 94 (2):71-7 .
12. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: A guide for health-care professionals, London: The Pharmaceutical Press, 1996, 157-9.
13. Peris JB, Stübing G, Vanaclocha B. *Fitoterapia Aplicada*. Valencia: M.I. Colegio Oficial de Farmacéuticos, 1995,265-6.
14. Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:842-5.
15. Schüssler M, Hölzl J, Rump AF, Fricke U. Functional and antiischemic effects of Monoacetyl-vitexinrhannoside in different *in vitro* models. *Gen Pharmacol* 1995; 26:1565-70.
16. Nasa, Y, Hashizume; H.; Hoque, A.N.; Abiko, Y. Protective effect of *crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 945-9.
17. Muller A, Linke W, Klaus W. *Crataegus* extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med* 1999 May; 65 (4): 335-9.
18. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T . *In vitro* and *in vivo* studies on the cardioprotective action of oligomeric procyanidins in a *Crataegus* extract of leaves and blooms. *Arzneimittelforschung* 1997 Jul; 47 (7): 821-5.
19. Bahorun T, Trotin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M. (1994). Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med* 1994; 60: 323-8.
20. Budzianowski J, Pakulski G, Robak J. Studies on antioxidative activity of some C-glycosylflavones. *Pol J Pharmacol Pharm* 1991 Sep-Oct; 43 (5): 395-401.
21. Rakotoarison DA, Gressier B, Trotin F, Brunet C, Dine T, Luyckxm M, Vasseur J, Cazin M, Cazin JC, Pinkas M. Antioxidant activities of polyphenolic extracts from flowers, *in vitro* callus and cell suspension cultures of *Crataegus monogyna*. *Pharmazie* 1997; 52: 60-4.
22. Ciplea AG, Richter KD. The protective effect of *Allium sativum* and *crataegus* on isoprenaline-induced tissue necroses in rats. *Arzneimittelforschung* 1988 Nov; 38 (11): 1583-92.
23. Rogers KL, Grice ID, Griffiths LR. Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments. *Eur J Pharm Sci* 2000 Feb; 9 (4): 355-63.
24. Chen ZY, Zhang ZS, Kwan KY, Zhu M, Ho WK, Huang Y. Endothelium-dependent relaxation induced by hawthorn extract in rat mesenteric artery. *Life Sci* 1998; 63 (22): 1983-91.
25. Vibes J, Lasserre, B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis *in vitro* by the main components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn).flower heads. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 50:173-5.
26. Ahumada C, Saenz T, Garcia D, De la Puerta R, Fernandez A, Martinez E. The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. on different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *J Pharm Pharmacol* 1997 Mar; 49 (3): 329-31.
27. Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hübner WD. Efficacy of the Hawthorn (*Crataegus*) Preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive Herat failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine* 1994; 1: 17-24.
28. Upton R, editor. American herbal pharmacopoeia and therapeutic compendium: Hawthorn leaf with flower. *Crataegus* spp., analytical, quality control and therapeutic monograph. Santa Cruz: AHP, 1999, 29 pp.
29. Loew D, Albrecht M, Podzuweit H. Efficacy and tolerability of a Hawthorn preparation in patients with heart failure stage I and II according to NYHA – a surveillance study. *Phytomedicine* 1996; 3 (Suppl. 1): 92.
30. Leuchtgens H. *Crataegus* Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study. *Fortschr Med* 1993; 111:352-4.
31. Tauchert M, Gildor A, Lipinski J. High-dose *Crataegus* extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure. *Herz* 1999 Oct; 24(6):465-74; discussion 475. Published erratum appears in *Herz* 1999 Nov;24(7):586.
32. Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, Siegrist J. *Crataegus* Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II). *Fortschr Med* 1996; 114:291-6.