



FIGURA 1. *Crataegus monogyna*.
Foto: B. Vanaclocha.

Ernesto Dalli Peydró

Servicio de Cardiología,
Hospital Arnau de Vilanova,
C/ San Clemente 12
46015 Valencia
e-mail: edalli@hotmail.com

PL13

Nuevas aportaciones sobre efectos del espino blanco (*Crataegus* sp.) en patología cardiovascular

Resumen

Son bien conocidas las acciones farmacológicas del espino blanco (*Crataegus* sp.) tras los estudios en investigación básica y experimental. Destaca su acción inotrópico positiva unida a la prolongación del potencial de acción, que sustentan su utilización en insuficiencia cardiaca. Según el estudio SPICE, parece no añadir beneficio al tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca, con la salvedad de una posible disminución de la muerte súbita en sujetos con una fracción de eyección superior al 25%. Su contenido, especialmente en proantocianidinas, le podría conferir otras posibilidades terapéuticas. La protección celular frente a la isquemia, la modulación de las células inflamatorias activadas y su efecto antioxidante pueden proporcionarles un papel en las enfermedades aterotrombóticas. Los estudios sobre farmacocinética y dosificación, basándose en productos estandarizados, completarán y aclararán la amplitud del campo terapéutico de esta planta.

Palabras clave

Crataegus, proantocianidinas, insuficiencia cardiaca, inflamación.

Novos contributos sobre os efeitos do espinheiro-branco (*Crataegus* sp.) em patologia cardiovascular

Resumo

São bem conhecidas as acções farmacológicas do espinheiro-branco (*Crataegus* sp.), confirmadas após estudos de pesquisa básica e experimental. Destaca-se a sua acção inotrópica positiva, associada ao prolongamento do potencial de acção, que apoiam o seu uso na insuficiência cardíaca. Segundo o estudo SPICE, esta planta parece não acrescentar nenhum benefício para o tratamento actual da insuficiência cardíaca, com excepção de uma possível diminuição da morte súbita em indivíduos com uma fracção de ejeção superior a 25%. O seu conteúdo, especialmente em proantocianidinas, poderia conferir-lhe outras possibilidades terapêuticas. A protecção celular contra a isquémia, a modulação de células inflamatórias activadas e o seu efeito antioxidante podem fazer com que tenha um papel a desempenhar nas doenças aterotrombóticas. Estudos de farmacocinética e de escolha de dose, baseados em produtos padronizados, poderiam complementar e aumentar a utilização terapêutica desta planta.

Palavras-chave

Crataegus, proantocianidinas, insuficiência cardíaca, inflamação.

Introducción

La sumidad florida y los frutos de espinho blanco (*Crataegus* sp., Rosáceas) tienen efectos terapéuticos sobre el sistema cardiovascular conocidos desde muy antiguo y siguen publicándose nuevos estudios⁽¹⁾. Dadas las acciones farmacológicas demostradas experimentalmente, sería recomendable confirmarlas en humanos, en concreto falta determinar su papel como agente antianginoso, antiaterotrombótico o antiarrítmico. El espinho blanco forma arbustos muy ramificados, de 2 a 5 metros de altura con ramas espinosas, hojas de forma oval a romboidal y flores blancas con uno o más estilos según la especie y numerosos estambres con anteras rojas, dispuestas en inflorescencias corimbosas anchas. Las diversas especies de *Crataegus* dan origen a híbridos con tanta facilidad que con frecuencia resulta imposible identificarlos con precisión^(2,3). La parte utilizada en fitoterapia con más frecuencia son sumidades floridas (hojas y flores) desecadas de *Crataegus monogyna* Jacq.,

New contributions on the effects of Hawthorn (*Crataegus* sp.) in cardiovascular disease

Abstract

Pharmacological actions of hawthorn (*Crataegus* sp.) are well-known being based on basic and experimental research. Its inotropic positive action and the prolongation of the action potential sustain its use in heart failure. According to the SPICE study, it seems not to add benefit to the current treatment of heart failure, with the exception of a possible decrease of the sudden death in subjects with a ejection fraction superior to 25%. Its content, especially in proanthocyanidins, might confer other therapeutic possibilities. The cellular protection against ischemia, the modulation of the activated inflammatory cells and its antioxidant effect, can provide a role in atherothrombotic diseases. The pharmacological and dosing studies, being based on standardized products, will complete and clarify the extent of the therapeutic field of this plant.

Key words

Crataegus, proanthocyanidins, heart failure, inflammation.

C. laevigata (Poiret) DC. (*C. oxyacanthoides* Thuill) o sus híbridos. Los principales compuestos que contiene son: flavonoides (1-2%), como hiperósido, 2"-ramnosil-vitexina, 3',7-diglucosil-luteolina, quercetina, y rutósido, proantocianidinas (1-3%), especialmente procianidinas, entre las que destacan el dímero B2 y el trímero C1, que están acompañados por los dímeros A1 y B5, entre otros; ácidos fenólicos y derivados (ácido cafeico, ácido clorogénico); aminas aromáticas (feniletilaminas), ácidos triterpénicos pentacíclicos, particularmente ácido ursólico, oleanólico y crataególico (ácido 2-hidroxioleanólico); trazas de aceite esencial y sales minerales, especialmente potásicas⁽⁴⁾. No hay estudios publicados en humanos sobre la farmacocinética de la hoja y sumidad florida de espinho blanco. Sólo hay referencias de la absorción de proantocianidinas derivadas de la uva o cacao⁽⁵⁾. En esta actualización se incluyen los últimos trabajos relevantes así como la experiencia del autor y se sugieren algunos campos terapéuticos en los que

esta planta podría complementar el tratamiento convencional de las enfermedades cardiovasculares.

Efectos farmacológicos

Insuficiencia cardiaca

La principal indicación terapéutica del espino blanco es el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Aunque no se conoce la totalidad de sus mecanismos de acción, se ha documentado un efecto inotrópico en miocitos aislados de rata⁽⁶⁾ y en corazones de cobaya aislados y perfundidos⁽⁷⁾. En los dos trabajos referidos también se comprobó que alargaba el periodo refractario, lo cual, en comparación a otros fármacos inotrópicos positivos, le confiere un potencial efecto antiarrítmico. Rodríguez *et al.*, demostraron que inhibía la Na⁺/K⁺-ATPasa en cardiomiocitos humanos⁽⁸⁾. Otro posible mecanismo de acción sería la inhibición de la fosfodiesterasa III⁽⁹⁾ y un débil efecto inhibitorio de la enzima convertidora de angiotensina⁽¹⁰⁾.

En la mayoría de estudios controlados en humanos así como en metaanálisis, el espino blanco ha demostrado efectos beneficiosos. Tauchert *et al.* estudiaron la eficacia de dos dosis de un extracto de espino blanco (WS1442) en pacientes con insuficiencia cardiaca grado III (NYHA) sobre la capacidad de esfuerzo medida con cicloergómetro, sintomatología subjetiva y efectos adversos. Se incluyeron 209 pacientes, aleatorizados, a los que se les administró 1800 g/día, 900 g/día o placebo, añadidos a tratamiento diurético durante 16 semanas. La dosis de 1800 mg mejoró la capacidad de esfuerzo en relación a la dosis de 900 mg y placebo⁽¹¹⁾. Tanto captopril, a una dosis de 12,5 mg tres veces al día, como el tratamiento con espino blanco (300 mg/día del extracto LI 132) durante 8 semanas mejoraron significativamente los síntomas y la tolerancia al esfuerzo en cicloergómetro sin efectos adversos⁽¹²⁾. En el último metaanálisis publicado, que incluyó 10 ensayos con 855 pacientes, los autores concluyeron que el espino blanco mejora los síntomas y parámetros fisiológicos en insuficiencia cardiaca⁽¹³⁾. Los únicos fármacos que aumentan la supervivencia en insuficiencia cardiaca avanzada son los fármacos que antagonizan la respuesta neurohormonal: betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores del receptor de angiotensina II y la espironolactona. Bajo esta premisa, se llevó a cabo el estudio SPICE para evaluar el efecto del espino blanco añadido a dicha terapia. Se incluyeron 2681 pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-III (NYHA) y fracción de eyección

reducida (FE<35%). Recibieron 900 mg/día del extracto WS 1442 o placebo durante 24 meses. No hubo una reducción significativa del objetivo primario, la combinación de muerte súbita, muerte por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio mortal o no mortal u hospitalización. Sólo en el subgrupo preespecificado de FE > 25% se observó una reducción del 39% en la tasa de muerte súbita al final del tratamiento (HR 0,59 [0,37; 0,94]; $p=0,025$)⁽¹⁴⁾.

Cardiopatía isquémica

A nivel experimental se ha demostrado que *Crataegus oxyacantha* protegía frente al daño isquémico en corazones aislados de ratas previamente tratadas, atenuando la liberación de LDH⁽¹⁵⁾. Asimismo Veveris *et al.*, tras ligadura experimental de arteria coronaria en ratas pretratadas, observaron los siguientes efectos dosis dependientes: atenuación del ascenso del segmento ST en el ECG, menor área infartada, inferior incidencia de fibrilación ventricular y menor mortalidad⁽¹⁶⁾.

Además de las acciones farmacológicas ya comentadas, tiene interés su posible acción antiagregante plaquetaria. Vibes *et al.* observaron que el espino blanco inhibía *in vitro* la síntesis de tromboxano A2, dicha inhibición se relacionaba con su contenido en catequina y epicatequina⁽¹⁷⁾. Rogers *et al.* observaron que un extracto de *Crataegus monogyna* consiguió inhibir la agregación plaquetaria frente al agonista ADP⁽¹⁸⁾. Hemos finalizado recientemente un estudio sobre la acción antiagregante plaquetaria del espino blanco en 16 voluntarios sanos. Con un diseño comparativo, cruzado con aspirina a dosis de 100 mg/día, un preparado de espino blanco con flores y hojas micronizadas, a una dosis de 2400 mg/día, no inhibió la agregación plaquetaria ni la síntesis de tromboxano B2. La cantidad de proantocianidinas con esta dosis (125-150 mg/día) fue similar a la empleada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en estudios previos. Falta estudiar si dosis superiores podrían interferir con la agregación plaquetaria. Respecto al tratamiento en angina de pecho estable. Hanak *et al.* incluyeron en sus estudio a 60 pacientes con angina de pecho estable que fueron tratados con 180 mg/día de un extracto de espino blanco o placebo durante 3 semanas. El extracto testado aumentó significativamente la tolerancia al esfuerzo en cicloergómetro respecto a placebo⁽¹⁹⁾. Weng *et al.* estudiaron 46 pacientes con angor estable. Durante 4 semanas recibieron de forma aleatorizada 100 mg de *Crataegus pinnatifida* o placebo. La efectividad

global del *Crataegus* fue del 84,8% comparado con el 37% del grupo placebo. ⁽²⁰⁾. Como estudio piloto, se llevó a cabo en nuestro hospital un estudio en pacientes con angina de pecho estable. Se incluyeron 22 pacientes, edad media: 66±8 años, 15 varones y 7 mujeres, en clase I a III (CCS) (Canadian Coronary Society). Se demostró enfermedad coronaria mediante angina inestable (AI) o IAM previos, estenosis coronaria > 70% y test de esfuerzo con descenso del segmento ST. Todos los pacientes recibían tratamiento con aspirina, el 72% betabloqueantes, 63% nitratos y 50% calcioantagonistas. Se añadió al tratamiento espino blanco (flavonoides: 1,9% y proantocianidinas: 3,9%; Laboratorio Soria Natural) cada 8 horas (1200 mg/día). Tras dicho tratamiento durante un mes, disminuyeron los episodios de angina, los comprimidos de nitroglicerina requeridos para aliviar los síntomas y mejoraron los resultados derivados del test de esfuerzo (FIGURA 2). No se observaron efectos secundarios ⁽²¹⁾. En angina vasospástica o angina microvascular no existen efectos beneficiosos según experiencia del autor (datos no publicados).

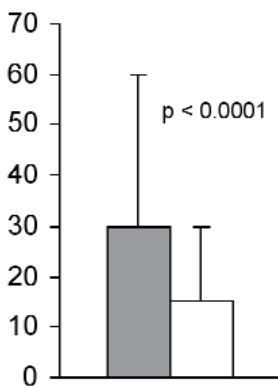
Arritmias

Una de las indicaciones clásicas del espino blanco en medicina tradicional han sido las arritmias "ligeras" que incluirían fundamentalmente las palpitaciones unidas a ansiedad. Sólo disponemos de algunos datos objetivos procedentes de la investigación básica y experimental en este campo. Ya se ha comentado en el apartado previo que los preparados de espino blanco pueden prolongar el perio-

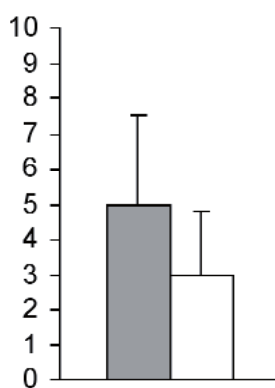
do refractario en cardiomiocitos aislados ^(7, 8). La prolongación del periodo refractario es debido a una prolongación del potencial de acción y un retraso en la recuperación del canal de sodio ⁽²²⁾. Posteriormente, se demostró en cardiomiocitos del músculo papilar de cobayas, perfundidos con una concentración de 10 mg/L de *Crataegus*, una prolongación del potencial de acción y que esta prolongación se debía a una inhibición del 25% de la corriente retrasada de potasio y un 15% de la corriente de entrada rectificadora de potasio ⁽²³⁾. Este efecto tiene semejanzas con el descrito para los antiarrítmicos clase III, sotalol o amiodarona, utilizados habitualmente en la arritmología moderna.

En relación a las arritmias ventriculares relacionadas con isquemia o reperfusión, Al Makdesi *et al.* observaron que un extracto seco de *Crataegus* (LI 132) en corazones de ratas pretratadas y posteriormente perfundidos con solución de Langedorff produjo una reducción de la taquicardia ventricular y fibrilación ventricular tras reperfusión. ⁽²⁴⁾ Uno de los mecanismos que explicarían esta acción antiarrítmica podría ser, además de efecto antiarrítmico específico, una disminución de los radicales libres que lesionan la estructura de las membranas celulares y están directamente relacionados con las arritmias de reperfusión ⁽²⁵⁾. Estos antecedentes justificarían la realización de estudios controlados para determinar su potencial terapéutico real frente a determinadas arritmias en humanos. Según experiencia del autor puede disminuir las recidivas de algún tipo de fibrilación auricular en combinación con flecainida, siendo una sugerente hipótesis a investigar.

Episodios angina/mes



Intensidad del dolor



Tabletas NTG/mes

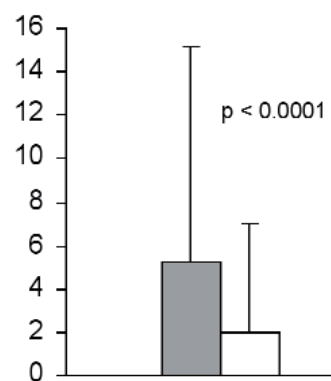


FIGURA 2. Efecto del espino blanco sobre los síntomas de angina estable antes (barras grises), y después (barras blancas) de un mes de tratamiento ⁽¹⁾.

Aterotrombosis

El sustrato patogénico inicial es la activación de las células endoteliales provocada por la exposición a los factores de riesgo tradicionales, así como agentes inflamatorios y radicales libres, especialmente peróxidos lipídicos. Con la expresión y liberación de moléculas de adhesión se activarán las células inflamatorias circulantes (neutrófilos, monocitos y linfocitos) que producirán proteasas y citoquinas que amplificarán el fenómeno inflamatorio vascular. Con el paso de los años se formarán las placas de ateroma, que tras fenómenos de erosión o ruptura y trombosis añadida originarán los síndromes clínicos de la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica. Aunque el tratamiento farmacológico con estatinas ralentiza la progresión de la enfermedad y los antiagregantes plaquetarios evitan complicaciones trombóticas, el consumo de una dieta rica en frutas, verduras, ácidos grasos omega-3 y baja en grasas saturadas constituye el pilar terapéutico fundamental. Una vez demostrado el fracaso de la adición de vitaminas sintéticas ⁽²⁶⁾, se plantea la hipótesis de la adición de extractos o preparados de moléculas naturales para mejorar el pronóstico en estos pacientes, basándose sobre todo en estudios a nivel básico, experimental y aún de forma aislada en humanos ⁽²⁷⁾. El espino blanco, al igual que otras plantas, puede aportar beneficio en este campo. Chatterjee *et al.* observaron, *in vitro*, capacidad inhibitoria de la elastasa leucocitaria humana, además de una acción antioxidante. Ambos efectos se relacionaron con la presencia de proantocianidinas oligoméricas ⁽²⁸⁾. La fracción triterpénica aislada de *Crataegus monogyna* Jacq. disminuyó, en un modelo de inflamación en ratas, la migración de leucocitos. Este efecto era debido, en parte a disminución de la producción de fosfolipasa A₂ ⁽²⁹⁾. Zhou *et al.*, observaron que disminuía factores inflamatorios producidos en la cascada del ácido araquidónico, como la síntesis y liberación de PGE₂ y leucotrieno B₄ ⁽³⁰⁾. Recientemente demostramos que un extracto de espino blanco inhibió diversas funciones en neutrófilos humanos *in vitro*, entre ellas la producción de anión superóxido, liberación de elastasa, capacidad migratoria, producción de leucotrieno B₄, TNF α e IL-8. Dicho extracto también inhibió los movimientos de calcio intracelular por lo que se considera que éste sería el principal mecanismo de acción ⁽³¹⁾. Basándose en estos resultados se diseñó un estudio en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable. Los resultados, aún no publicados, demostraron que el espino blanco, con una dosis

de 1200 mg/día (2% de flavonoides y 5% de procianidinas; Crataeosor[®], Laboratorio Soria Natural) demostró en relación a placebo, una disminución de elastasa plasmática así como un débil efecto hipolipemiente añadido al tratamiento con estatinas. Este ligero efecto hipolipemiente ya había sido observado en animales de experimentación ⁽³²⁾ y humanos ⁽³³⁾.

Hipertensión arterial

Walker *et al.* publicaron un estudio en el se comparó la eficacia hipotensora de 500 mg de un extracto de espino blanco, 600 mg de magnesio, su combinación o placebo en 36 voluntarios con hipertensión ligera tratados durante 10 semanas. Hubo un descenso de presión sistólica y diastólica sin diferencias significativas respecto a placebo. El análisis de contraste factorial mediante ANOVA mostró una tendencia hacia reducción de presión diastólica en reposo, así como una tendencia no significativa hacia la reducción de la ansiedad ⁽³⁴⁾. En nuestra experiencia el espino blanco, a las dosis habituales, no muestra efecto hipotensor aisladamente o aditivo a fármacos hipotensores convencionales.

Interacción con otros fármacos y precauciones

El espino blanco es bien tolerado por los pacientes sin evidencia de interacciones farmacológicas significativas, incluyendo su asociación con digoxina ⁽³⁵⁾. De forma cautelara, no se recomienda asociar esta droga a pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral por falta de estudios. La ruta de eliminación principal no se conoce, por ello cabe ser prudente en pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido o con una insuficiencia hepática severa. Tampoco se conoce si determinados componentes podrían metabolizarse a través del citocromo p450 u otros enzimas, y con ello interferir con otros fármacos que se metabolicen por estas vías.

Conclusiones

El espino blanco reúne una serie de compuestos químicos naturales que pueden aportar beneficios en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares. Se necesitan estudios en humanos que delimiten sus indicaciones y posología basándose en productos estandarizados. El espino blanco debe utilizarse siempre tras la realización de un correcto diagnóstico y optimización terapéutica médica o intervencionista oportunas.

Referencias bibliográficas

1. Dalli E. La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular. *Revista de Fitoterapia* 2004;4:5-21.
2. Peris JB, Stübing G, Vanaclocha B. *Fitoterapia aplicada*. Colegio Oficial de Médicos de Valencia. 1995.
3. *Plantas Medicinales*. Fernández M, Nieto A. Ed. Universidad de Navarra. EUNSA 1982.
4. Cañigueral S, Vanaclocha B. Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco (*Crataegi folium cum flore*). *Revista de Fitoterapia* 2000;1:85-93.
5. Holt RR, Lazarus SA, Sullards MC, et al. Procyanidin dimer B2 (epicatechin-(4 β -8)-epicatechin) in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa. *Am J Clin Nutr* 2002;76:798-804.
6. Pöpping S, Rose H, Ionescu I, et al. Effect of hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 1995;45:1157-61.
7. Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Pharmacologic action profile of crataegus extract in comparison to epinephrine, amrinone, milrinone and digoxin in the isolated perfused guinea pig heart. *Arzneimittelforschung* 1995;45:1261-5.
8. Rodríguez ME, Poindexter BJ, Bick RJ, et al. A comparison of the effects of commercially available hawthorn preparations on calcium transients of isolated cardiomyocytes. *J Med Food* 2008;11:680-6.
9. Schüssler M, Hölzl J, Fricke W. Myocardial effects of flavonoids from *crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995;45:842-5.
10. Lacaille-Dubois, Franck U, Wagner H. Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phyto-medicine* 2001;8:47-52.
11. Tauchert M. Efficacy and safety of a *crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J* 2002;143:910-5.
12. Tauchert M Ploch M, Hubner WD. Effectiveness of the hawthorn extract LI 132 compared with the ACE inhibitor captopril. Multicenter double-blind study with 1432 NYHA stage II heart failure patients. *Munch Med Wochenschr* 1994; 136:S27-33.
13. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005312.
14. Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz T, et al. The efficacy and safety of Crataegus extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1255-63.
15. Al Makedessi S, Sweidan H, Müllner S, et al. Myocardial protection by pretreatment with crataegus oxyacantha. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res* 1996;46:25-27.
16. Veveris M, Koch E, Chatterjee SS. Crataegus special extract WS(R) 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2004;27:1945-55.
17. 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;50:173-175.
18. 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;9:355-363.
19. Hanak Th, Brückel MH. Behandlung von leichten stabilen Formen der Angina pectoris mit Crataegutt novo. Eine placebo kontrollierte Doppelblindstudie. *Therapiewoche* 1983;33:4331-3.
20. Weng WL. Therapeutic effect of *Crataegus pinnatifida* on 46 cases of Angina pectoris—a double blind study. *J Tradit Chin Med* 1984;4:293-4.
21. Dalli E. Treatment of stable Angina pectoris with Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *Heart* 2002; 87 (suppl I) A9.
22. Müller A, Linke W, Zhao Y, et al. *Crataegus* extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. *Phytomed* 1996; 3: 257-61.
23. Müller A, Linke W, Klaus W. *Crataegus* extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med* 1999; 65: 335-9.
24. Al Makedessi S, Sweidan H, Dietz K, et al. Protective effect of *crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. *Basic Res Cardiol* 1999;94:71-7.
25. Middleton E, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992;43:1167-1179.
26. Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345: 1583-92.
27. Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, et al. Hawthorn inhibits LDL oxidation. *Pharmazie* 2003;58:577-81.
28. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H et al. In-vitro- und in-vivo-untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem *crataegus*-Extrakt aus Blättern mit Blüten. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 1997;47:821-5.
29. Ahumada C, Saenz T, García D, et al. 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; 49: 329-31.
30. Zhou C, Sun X, Liu W, et al. Effects of oleanolic acid on the immune complex allergic reaction and inflammation. *J Clin Pharmacol Sci* 1993; 2: 69-79.
31. Dalli E, Milara J, Cortijo J, Morcillo EJ, Cosín-Sales J, Sotillo JF. Hawthorn extract inhibits human isolated neutrophil functions. *Pharmacological Research* 2008; 57 (6):445-450.
32. Lin Y, Vermeer MA, A Trautwein E. Triterpenic Acids Present in Hawthorn Lower Plasma Cholesterol by Inhibiting Intestinal ACAT Activity in Hamsters. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 Feb 19. <http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/nep007v1.pdf>
33. Eiff M, Brunner H, Haegeli A, et al. Hawthorn/passion flower extract and improvement in physical exercise capacity of patients with dyspnea class II of the NYHA functional classification. *Acta Ther* 1994;20:47-63.
34. Walker AF, Marakis G; Morris AP, Robinson PA. Promising double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res* 2002;16:48-54.
35. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol* 2003;43:637-42.