

## CRATAEGI FOLIUM CUM FLORE

Folha e Flor de “Espinheiro-bravo”

### Definição

As folhas e flor do espinheiro-bravo consistem da totalidade ou do corte de ramos de apoio às flores secas de *Crataegus monogyna*, Jacq. Lindm.), *C. laevigata* (Poiret) D.C. (*C. oxyacanthoides* Thuill.) ou dos seus híbridos ou, mais raramente, outras espécies europeias de *Crataegus*, incluindo *C. pentagyna* Waldst. Et Kit. Ex Willd., *C. nigra* Waldst. Et Kit., *C. azarolus* L. Não contém menos que 1,5% de flavonóides, calculados como hiperóizidos ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ;  $M_r$  464.4), calculados com referência à droga seca.

O material está conforme a Farmacopeia europeia.

### Constituintes

Os constituintes principais são:

Flavonóides (até 2%) tais como a vitexin-2” - O-rhamnoside, acetylvitexin-2” -O-rhamnoside, hiperóizidos, vitexin e rutin[2-7].

Procianidinas baseadas na condensação de vários graus de polimerização [2,4,5,8]. Os mais importantes são as procianidinas oligoméricas [2,4,6,9] contendo entre 2 a 8 unidades monoméricas [2,4]. O conteúdo de procianidinas oligoméricas é de, aproximadamente, 3% [4,5,10].

Outros constituintes incluem triterpenos, tais como: o ácido ursólico, ácido olianólico e ácido crataególico; ácidos fenólicos, tais como: ácido clorogénico e ácido caféico; aminas, tais como: colina; xantinas; e minerais (principalmente sais de potássio) [4,8].

### Particularidades Clínicas

#### Indicações terapêuticas

*Preparações baseadas em extractos hidro-alcoólicos*

Um desempenho cardíaco decrescente correspondente à classe de capacidade funcional II [11] tal como definido pela New York Heart Association (NYHA) [12-20].

*Chás herbais e outras preparações diferentes das acima referidas.*

Queixas cardíacas. Apoio às funções cardíaca e circulatória [21-23].

### Classificação da capacidade funcional de acordo com a New York Heart Association [11]

**Classe I** – pacientes com doença cardíaca mas sem limitações à actividade física. A actividade física habitual não causa fadiga, palpitações ou dispneias acima do normal ou angina de peito.

**Classe II** – pacientes com doença cardíaca com ligeira limitação da actividade física. Estão confortáveis em descanso. Uma actividade física normal resulta em fadiga, palpitações, dispneia anormais ou angina de peito.

**Classe III** – pacientes com doença cardíaca com marcada limitação da actividade física. Estão confortáveis em descanso. Uma actividade física ligeira causa fadiga, palpitações, dispneia anormais ou angina de peito.

**Classe IV** – pacientes com doença cardíaca com incapacidade para qualquer actividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou angina de peito podem estar presentes mesmo em descanso. Quando qualquer actividade física ocorre o desconforto aumenta.

#### Posologia e método de administração

#### Dosagem

*Preparações baseadas em extractos hidroalcoólicos*

Extractos hidroalcoólicos (rácio droga/extracto 4-7:1) com conteúdo definido de procianidinas oligoméricas ou flavonóides, 160-900 mg diariamente [12-20].

*Chás herbais e outras preparações*

1-1,5 g da droga moída como infusão, 3 a 4 vezes por dia [21,22].

Pó: 2 a 5 g diariamente; tintura (Codex Fr. IX): 20 gotas, 2 a 3 vezes por dia; extracto de fluido (Codex Fr. IX): 0,5 a 2 g diariamente, 60 a 120 gotas 3 vezes por dia; extracto seco (Belg Farm V): 50 a 300 mg, 3 vezes por dia; macerado de glicerol: 50 gotas, 3 vezes por dia [22].

**Método de administração**

Para administração oral.

**Duração da administração**

Sem restrições

**Contra-indicações**

Nenhuma conhecida

**Avisos especiais e precauções especiais de uso**

Um médico deverá ser consultado no caso dos sintomas permanecerem por mais de 6 semanas, ou quando se acumula fluido nas pernas. A intervenção médica é absolutamente necessária quando ocorre dor na região do coração, alastrando para os braços, abdómen superior ou para a área à volta do pescoço, ou em casos de dificuldade respiratória.

**Interação com outros medicamentos ou outras formas de interação**

Nenhuma registada

**Gravidez e lactação**

Sem dados disponíveis no ser humano. De acordo com a prática médica geral, o produto

não deverá ser usado durante a gravidez ou a lactação sem aconselhamento médico.

**Efeitos na capacidade de condução e manipulação de máquinas**

Nenhum conhecido.

**Efeitos Indesejáveis**

Nenhum registado.

**Sobredosagem**

Sem efeitos tóxicos registados.

**Propriedades Farmacológicas****Propriedades farmacodinâmicas**

Uma revisão da farmacologia do *Crataegus* [2], incluindo extractos de folhas, flores e frutos, confirma que tanto *in vitro* como *in vivo* se observa um aumento da contractibilidade miocárdica (efeito inotrópico positivo) com extractos de *Crataegus*, flavonóides e procianidinas. Este efeito é provavelmente, em grande medida, devido às procianidinas. Em vários modelos *in vitro* e *in vivo* foi demonstrado um aumento do fluxo sanguíneo coronário após a administração de extractos de *Crataegus*, flavonóides e procianidinas. Este efeito é também demonstrável após administração oral. As procianidinas oligoméricas parecem ter o efeito mais marcado. Alguns tipos de extractos de *Crataegus*, flavonóides e procianidinas exercem vários efeitos na frequência cardíaca em modelos *in vitro* e *in vivo*. Um efeito anti-arritmico foi também observado em modelo animal. Extractos aquosos e alcoólicos de *Crataegus* têm um ligeiro efeito hipotensor após administração endovenosa ou oral. Experiências mais recentes tornaram evidente que as procianidinas estão consideravelmente envolvidas nestes efeitos.

***Aumento na contractibilidade cardíaca (acção inotrópica positiva)***

*Estudos in vitro*

Usando o modelo cardíaco de Langendorff, músculos papilares isolados ou células miocárdicas isoladas, demonstrou-se um efeito inotrópico positivo com extractos, [9,24-26], com macerados [25], com fracções flavonóides [9], com fracções de procianidinas [9,25] e com constituintes únicos: vitexin-2''-ramnosídeo [25], vitexin [27], monoacetil-vitexin-ramnosídeo [27,28], luteolina-7-glucosídeo [28], epicatequina [25], ácido crataególico [25], hiperósido [25,28], rutina [27,28] e aminas biogénicas [25,29].

No coração de Langendorff irrigado a uma pressão constante, 3 µg/ml dum extracto não-standard de flavonóides, aumentaram a contractibilidade em 9,5% [26]. Num coração de Langendorff irrigado a um volume constante, 50-500 µg/ml de um extracto não-standard aumentaram a contractibilidade de uma forma dose dependente em 38,2 a 142,4%. Uma fracção de flavonóide (50-500 µg/ml) produziram um aumento dose dependente da contractibilidade de 73,4-259,2% e uma fracção de procianidinas oligoméricas (500 ng/ml – 50 µg/ml) produziram um aumento dose dependente na contractibilidade de 35,8-231,7% [9]. Na faixa dos 30-129µg/ml, um extracto standardizado em conteúdo flavonóide aumentou a contracção das células miocárdicas isoladas, tendo a amplitude de contracção atingido um plateau a partir de 120 µg/ml e correspondendo a 153% do valor de controle [24].

Em faixas musculares isoladas e electricamente estimuladas do miocárdio ventricular esquerdo de pacientes transplantados e com insuficiência cardíaca de Classe IV (NYHA), um extracto standardizado em procianidinas oligoméricas aumentou a força de contracção a concentrações mais altas que 10µg/ml e melhorou a relação força/frequência aos 100 µg/ml [13].

*Estudos in vivo*

Em cães anestesiados um extracto standardizado em procianidinas oligoméricas (7,5-30 mg/kg, administrado EV) aumentou a

velocidade de contracção ventricular esquerda máxima (dp/dt max.) em 16,8-31,1% [30].

***Aumento do fluxo sanguíneo coronário e da circulação miocárdica****Estudos In Vitro*

No modelo cardíaco de Langendorff, o fluxo sanguíneo coronário foi aumentado por extractos [9,26] por macerados [25], por fracções flavonóides [9], por fracções de procianidinas [9,25] e por constituintes únicos: hiperósido [27,28,31], vitexin [27,28], monoacetil-vitexin-ramnosídeo [27,28], vitexin-2''-ramnosídeo [25, 27 e 28], rutina [28, 31, 32] luteolina-7-glucosídeo [28, 31, 32], ácido crataególico [25], ácido ursólico [25] e aminas biogénicas [25].

No coração de Langendorff irrigado a uma pressão constante, 3 µg/ml dum extracto standardizado de flavonóides, produziram um aumento na perfusão coronária de 64,3% [26]; um extracto não-standard produziu um aumento na perfusão coronária de 32,1% [9]. Uma fracção de flavonóide (100 µg/ml) aumentaram o fluxo coronário em 63,5% e uma fracção de procianidinas oligoméricas (10 µg/ml) aumentaram o mesmo parâmetro em 59% [9].

*Estudos In Vivo*

Em cães anestesiados um extracto standardizado de procianidinas oligoméricas (7,5-30 mg/kg, administrado EV) produziu um aumento dose-dependente no fluxo sanguíneo coronário de 46,7 a 89,4% [30]. No cão não anestesiado deu-se um aumento dose dependente na perfusão miocárdica local no ventrículo esquerdo de até 70% da perfusão em descanso, durante um período de várias horas quando uma fracção de procianidinas oligoméricas (35-70 mg/kg, 3 vezes por dia) foi administrada oralmente [33].

***Ações batmotrópicas negativas****Estudos In Vitro*

No coração de Langendorff, vários macerados, especialmente um macerado de glicerol/etanol exerceram efeitos protectores numa arritmia

induzida por aconitina, cloreto de cálcio ou clorofórmio/adrenalina e por perfusões isquémicas [34]. 500 ng/ml de um extracto standardizado de flavonóides estenderam o tempo de refracção efectivo do miocárdio ventricular em 3,8%, o qual aumentou de uma forma dose-dependente para 9,9% a 10 µg/ml; o extracto mostrou uma diferença clara de outras substâncias com um efeito inotrópico positivo, tais como: adrenalina, amrinona, milrinona e digoxina, o qual reduziu o tempo de refracção efectivo [26]. Em células miocárdicas isoladas, as concentrações iguais ou superiores a 90 µg/ml, o extracto aumentou também o tempo de refracção de uma forma dose dependente de 144 mseg., sob condições controladas, para 420 mseg. ou mais; à concentração máxima de 180 µg/ml, o tempo de refracção foi de 100 mseg. ou já não mensurável[24].

Em músculos papilares cardíacos de porquinhos da Índia, 0,01 mg/ml de um extracto standardizado de flavonóides aumentou a duração do potencial de acção em cerca de 10 mseg. a 20% de repolarização e em 12 mseg. a 50% e 90% de repolarização. Mais ainda, o tempo de recuperação da velocidade máxima de passagem do potencial da acção foi prolongado de 8,8 para 22,6 mseg. [35].

#### *Estudos In Vivo*

Após a administração oral em ratos normotensos, vários macerados e um extracto fluído produziram um decréscimo no ritmo cardíaco; o macerado glicerol/etanol (12,5 mg/kg da droga seca) reduziu o ritmo cardíaco de 504 para 450 batimentos/min. (2 horas após a aplicação). Em doses orais de 25 mg/kg, as preparações tiveram um efeito protector nas arritmias induzidas pela aconitina, cloreto de cálcio e cloroformio/adrenalina [36]. Um extracto standardizado de procianidinas oligoméricas protegeu ratos de fibrilhação ventricular e taquicárdia induzidas por isquémia e reperfusão [37,38].

### ***Protecção de lesões induzidas por isquémia-reperfusão***

#### *Estudos in vitro*

No coração em esforço isquémico e em que se fez uma reperfusão posteriormente, um extracto solúvel em água (solução a 0,05%) melhorou a função cardíaca mecânica durante a reperfusão, acelerou a recuperação do metabolismo energético e reduziu o nível de lactato durante a isquémia [39].

No coração de Langendorff isquémico e com posterior reperfusão, o aumento dos níveis de desidrogenase láctica, foi significativamente mais baixo (1777,3 uM/min vs o controle 3795,3 uM/min;  $p = 0,01$ ) após o pré-tratamento de ratos com extracto standadrizado em flavonóides [40]. Um macerado de glicerol/etanol e os ácidos cretaególico e ursólico tiveram efeitos protectores contra a taquicardia dependente da reperfusão [34]. A luteolina-glicosídeo e a acetilvitexina ramnosídeo ( $5 \times 10^{-5}$  M) reduziram a área isquémica [41].

#### *Estudos in vivo*

Um extracto standardizado de procianidinas oligoméricas (5 mg/kg via EV, administrado 5 min. antes da oclusão) reduziu a ocorrência e a duração das fibrilhações ventriculares induzidas pela reperfusão e reduziu a taquicardia em ratos [38]. O pré-tratamento oral com este extracto (100 mg/kg) durante 6 dias protegeu os ratos completamente das fibrilhações ventriculares letais (0% vs controle 100%) e das crises hipotensivas, e reduziu a incidência (62% vs controle 100%) e duração (20,0 seg. vs controle 47,1 seg) de taquicardias ventriculares [37]. A administração oral de 20 mg/kg por dia de uma fracção de enriquecida em procianidina oligomérica deste extracto a ratos proporcionou uma protecção similar contra as lesões induzidas pela isquémia-reperfusão [42].

### ***Decréscimo da resistência vascular periférica***

Após a administração oral em dose única e em doses continuadas de um extracto fluído e de macerados da folha e flor do espinheiro, a

pressão arterial foi reduzida em ratos normotensos e hipertensos induzidos pelo acetato de deoxicorticosterona (DOCA). No rato normotenso, um macerado de glicerol/etanol (dose única de 12,5 mg/kg em tecido seco vegetal) reduziu a pressão sanguínea de 144 mm Hg para 125 mm Hg, e nos ratos DOCA-hipertensivos de 176 mm Hg para 154 mm Hg [36].

Após um período de administração oral de 30 dias, um extracto standardizado de flavonóide (300 mg/kg/dia) produziu um decréscimo na pressão sanguínea de 132 mm Hg para 123 mm Hg [43]. Em ratos anestesiados (30 mg/kg administrado EV) e em cães (15 mg/kg administrado EV), um extracto standardizado em procianidina oligomérica produziu um decréscimo na resistência periférica total em ambas as espécies, além de um decréscimo na pressão arterial nos cães [30]. Em cães anestesiados, o hiperósido (1 mg/kg administrado EV seguido de uma infusão de 0,1 mg/kg/min durante 30 min.) produziu, inicialmente, uma queda na pressão sanguínea de 72 mm Hg e, posteriormente, de 25 mm Hg até ao 30º minuto, com uma diminuição paralela na resistência arterial sistémica [44]. Em gatos anestesiados, procianidinas oligoméricas (3 mg/kg administrado EV) baixaram a pressão sanguínea de 145,2 mm Hg para 118 mm Hg entre 90 e 120 minutos após a administração [45].

### ***Mecanismos de acção***

Vários estudos in vitro indicaram possíveis mecanismos de acção: inibição da actividade da cAMP-fosfodiesterase [27, 41, 46-49], inibição da actividade da Na-K-ATP-ase [9, 13], inibição da síntese do tromboxano (TXA<sub>2</sub>), estimulação da síntese da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) [50-52], actividade anti-oxidante [42, 53, 54] e inibição da elastase nos neutrófilos humanos [42].

### ***Estudos clínicos***

*Estudos clínicos efectuados com um extracto hidroalcoólico de folha e flor de espinheiro standardizado para conter 18,75% de procianidinas oligoméricas.*

Em 20 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II (NYHA) e em que a fracção de injeção ventricular esquerda <55%, os extractos (dose diária oral: 480 mg, durante 4 semanas) aumentaram a fracção de injeção de 40,18% para 43,5% em repouso e de 41,51% para 46,56 % em actividade (método de investigação: angiocardiografia). A pressão sanguínea baixou ligeiramente em repouso e durante actividade e a tolerância ao exercício aumentou de 703.75 watt (W) por minuto para 772.11 W por minuto [14]. Em 7 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II e III (NYHA) e em que a fracção de injeção ventricular esquerda <55%, os extractos (dose diária oral: 240 mg durante 4 semanas) a fracção de injeção aumentou de 29,8% para 40,45% (método de investigação: ressonância nuclear) [15].

Em dois estudos, duplamente cegos controlados com placebo, 136 pacientes [16] e 30 pacientes [17] com insuficiência cardíaca Classe II, receberam ambos oralmente 160 mg de extractos ou placebo durante 8 semanas. A principal alteração nos parâmetros foi a alteração da pressão-batimentos (pressão sanguínea sistólica x batimento cardíaco / 100), comparando a diferença entre uma carga de 50 W e o valor em repouso, do início até ao final do tratamento. Os grupos reais demonstraram melhorias estatisticamente significantes na tolerância de exercício, como indicado na redução das diferenças entre os resultados de valores de pressão: reais – 6.2, placebo +0.1, p=0.018 [16]; reais – 11.6, placebo – 4.9, p <0.05 [17]. Redução das queixas subjectivas (p <0.05) [16] e das queixas gerais (reais – 16.5, placebo -4, p<0.05[17] foram notadas.

*Estudos clínicos efectuados com um extracto hidroalcoólico de folha e flor de espinheiro standardizado para conter 2.2% de flavonóides*

Num estudo, duplamente cego controlado com placebo (dose diária oral: 600 mg de extracto, durante 8 semanas) envolvendo 72 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II (NYHA), a tolerância ao exercício no grupo real aumentou de 28 W comparativamente aos 5 W

do grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Comparado ao placebo, a pressão foi significativamente mais baixa ( $p < 0.05$ ) e o resultado dos sintomas subjectivos melhorou significativamente ( $p < 0.001$ ) [18].

Num outro estudo duplamente cego controlado com placebo (dose diária oral: 900 mg de extracto durante 8 semanas) envolvendo 72 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II (NYHA), foi possível demonstrar através de ergospirometria que a passagem de oxigénio aumentou no tratamento do grupo real, mas sem placebo ( $p < 0.05$ ). No grupo real, o tempo necessário para alcançar o limiar anaeróbico durante o exercício aumentou de 30 seg.; no grupo placebo somente aumentou 2 seg. Os pacientes do grupo real também demonstraram melhorias significativas ( $p < 0.01$ ) em termos de sintomas subjectivos [19].

Num estudo comparativo duplamente cego, 132 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II (NYHA) foram tratados com 900 mg de extractos ou 37,5 mg de captopril diariamente, durante 8 semanas. Durante o tratamento ambos grupos demonstraram um aumento significativo ( $p < 0.001$ ) de tolerância ao exercício, de 83 a 99 W no grupo do captopril. Em ambos grupos, o valor de pressão foi reduzido e a incidência e severidade dos sintomas também se reduziu à volta dos 50%. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os tratamentos [20].

Num estudo, duplamente cego, controlado com placebo 85 pacientes com insuficiência cardíaca Classe II (NYHA) foram tratados com 300 mg de extracto durante 4 semanas. Comparado com o grupo placebo, o tratamento não demonstrou significativas melhorias na tolerância ao exercício, nem nos sintomas clínicos.

Num estudo observado, a eficácia do tratamento com 900 mg de extracto diária foi administrada em 1476 pacientes com doença cardíaca Classe I e II (NYHA). A avaliação foi feita após 4 e 8 semanas, observando alterações do bem-estar, relacionado a 9 sintomas típicos

de doença cardíaca e mensurando a pressão sanguínea e batimento cardíaco durante cada consulta. No fim do período de observação, o nível dos sintomas caiu na ordem dos 66%; os pacientes com doença cardíaca Classe I estavam praticamente livres de sintomas. Num sub-grupo de pacientes com um sistema simpático-adrenérgico estimulado, foram observadas reduções a nível da pressão sanguínea sistólica e diastólica (160 para 150 mm Hg e 89 para 85 mm Hg respectivamente); do batimento cardíaco (89 para 79 por minuto) e incidências de arritmias [56].

### Propriedades farmacocinéticas

Procianidinas marcadas com  $^{14}\text{C}$  administrados em ratos, como 0.87 mg de uma fracção total de procianidinas oligoméricas (OPC), 1.08 mg de procianidinas maiores por rato, demonstraram, entre 1-7 horas, um valor de absorção de 20-30% para a fracção total de OPC, 40-81% para as procianidinas triméricas e 16-42% para procianidinas oligoméricas maiores. Eliminação de radioactividade absorvida através de expiração e urina, após 7 horas foi de 0.6% e 6.4% respectivamente para a fracção total de OPC, 47.5% e 1.8% nas procianidinas triméricas e 12.9% e 1.8% nas procianidinas oligoméricas maiores. Administração oral diária de 0.12 mg (=145 nCi) do total da fracção OPC durante 7 dias produziram uma acumulação de radioactividade nos órgãos de 2 a 3 vezes mais alta do que após uma dose única; Assim, por exemplo, tomando a dose diária administrado por animal como 100%, a concentração relativa do total de fracção de OPC no miocárdio foi de 9% após 15 horas e de 28% após 7 dias [57].

### Dados de segurança pré-clínicos

#### Toxicidade aguda

O  $\text{LD}_{50}$  oral de um extracto hidroetanólico de folha e flor de espinheiro standardizado para conter 18.75% de procianidinas oligoméricas não foi possível de determinar; 3000 mg/kg foi administrado a ratos sem causar sinais tóxicos ou morte. Um  $\text{LD}_{50}$  intraperitoneal de 1170 mg/kg foi calculado no rato e 750 mg/kg na

ratazana; os sinais tóxicos incluíram tremores, dispneia, piloerecção, sedação (sedativo) [58].

### Toxicidade de dose repetida

Nenhum efeito tóxico foi observado em ratos ou cães após administração oral do mesmo extracto a 30, 90 e 300 mg/kg/dia durante um período de 26 semanas. 300 mg/kg/dia pode ser considerado o nível “ainda sem efeito tóxico” do extracto em ratos e cães [58].

### Toxicidade reprodutiva

Doses orais do mesmo extracto de até 1.6 g/kg em ratos e coelhos não revelaram efeitos teratogénicos. Nos ratos, os extractos não demonstraram toxicidade pré ou pós parto, nem efeitos na geração F1 ou na sua fertilidade.

### Mutagenicidade

O mesmo extracto não foi nem mutagénico, nem clastogénico dentro dos exames standard de mutação e testes citogénicos (teste de Ames, Teste de linfoma em ratos, teste de micronucleose em ratos)[58].

### Carcinogenicidade

Não existe informação disponível referente à carcinogenicidade. A informação sobre genotoxicidade e mutagenicidade sugere que existe um muito ligeiro risco carcinogénico em humanos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Hawthorn leaf and flower. European Pharmacopeia, Council of Europe.

[2] Ammon HPT, Kaul R. *Crataegus*. Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Teil 1: Historisches und Wirkstoffe. Dtsch Apoth Ztg 1994; 134:2433-6. Teil 2: Wirkungen auf das Herz. *ibid* 1994;134:2521-35. Teil 3: Wirkungen auf den Kreislauf. *ibid* 1994;134:2631-6.

[3] Lamaison JL, Carnat A. Teneur en principaux flavonoides des fleurs et des feuilles de *Crataegus monogyna* Jacq. Et de *Crataegus laevigata* (Poiret) DC. (Rosaceae). Pharm Acta Helv 1990 ;65 :315-20.

[4] Baur I. *Crataegus*. In: Hänsel R, Keller R, Rimpler R, Schneider G, editors. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5<sup>th</sup> ed. Vol. 4: Drogen A-D. Berlin: Springer-Verlag 1992:1040-62.

[5] Kartning Th, Hiermann A, Azzam S. Untersuchungen über die Procyanidin und flavonoidgehalte von *Crataegus monogyna* Drongen. Sci Pharm 1987;55:95-100.

[6] Rehwald A, Meier B, Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoides in *Crataegus* leaves and flowers. J Chromatogr A 1994;677:25-33.

[7] Wagner H, Tittel G. HPLC als Analysen und Standardisierungsmethode von herzwirksamen Drogen In: Rietbrock N, Schnieders B, Schuster J, editors. Wandlungen in der therapie der Herzinsuffizienz. Braunschweig: Friedr. Vieweg & Sohn, 1983:33-41.

[8] Steinegger E, Hänsel R. Proanthocyanidine; Weißdompräparate. In: Pharmakognosie, 5<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992:404-7,580-4.

[9] Leukel-Lenz A. Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung von *Crataegus*fraktionen und deren analytische Charakterisierung [Dissertation]. University of Marburg, 1998.

[10] Hölzl J, Strauch A. Untersuchungen zur Biogenese der oligomeren Procyanidine von *Crataegus*. Planta Med 1977;32:141-53.

[11] AHA Medical/Scientific Statement. 1994 Revisions of classification of functional capacity and objective assessments of patients with diseases of the heart. Circulation, 1994;90:644-5.

[12] Loew D. *Crataegus* Spezialextrakte bei Herzinsuffizienz. Gesicherte pharmakologische und klinische Ergebnisse. Kassenarzt 1994;15:43-52.

[13] Brixius K, Frank K, Muench G, Mueller Ehmsen J, Schwinger RHG. WS 1442 (*Crataegus*-Spezialextrakt) wirkt am insuffizienten

menschlichen Myokard Kontraktionskraftsteigernd. *Hez Kreislauf* 1998;30:28-33.

[14] Eichstädt H, Bäder M, Danne O, Kaiser W, Stein U, Felix R. Crataegus-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA II – Herzinsuffizienz. Untersuchung der myokardialen und hämodynamischen Wirkung eines standardisierten Crataegus-Präparates mit Hilfe computergestützter Radionuklidventrikulographie. *Therapiewoche* 1989; 39:3288-96.

[15] Weikl A, Noh H-S. Der Einfluß von Crataegus bei globaler Herzinsuffizienz. *Herz und Gefäßw* 1992;516-24.

[16] Weikl A, Assmus K-D, Neukum Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh H-S, Siegrist J. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442. Objektiver Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II). *Fortschr Med* 1996; 114:291-96.

[17] Leuchtgens H, Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. Eine plazebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. *Fortschr Med* 1993;111:352-4.

[18] Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hübner W-D. Efficacy of the Hawthorn (Crataegus) Preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine* 1994;1:17-24.

[19] Förster A, Förster K, Bühring M, Wolfstädter HD. Crataegus bei mäßig reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction. Ergospirometrische Verlaufsuntersuchung bei 72 Patienten in doppelblinden Vergleich mit Plazebo. *Münch Med Wschr* 1994;136 (Suppl 1): S21-6.

[20] Tauchert M, Ploch M, Hübner W-D. Wirksamkeit des Weißdorn-Extraktes LI 132 im Vergleich mit Captopril. Multizentrische Doppelblindstudie bei 132 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium II nach NYHA. *Münch Med Wschr* 1994 ; 136 (Suppl 1) : S27-33.

[21] Wichtl M. Crataegi folium cum flore. In: Wichtl M. editor. *Teedrogen und Phytopharmaka*. 3<sup>rd</sup> ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1997:168-72.

[22] van Hellemont J, *Fytotherapeutisch compendium*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1988:179-80.

[23] Pfister-Hotz G. *Phytotherapie in der Geriatrie*. Schweiz Apoth-Ztg 1997;135:118-21.

[24] Pöpping S, Fischer Y, Kammermier H. Crataegus-Wirkung auf Kontraktion und O<sub>2</sub> Verbrauch isolierter Herzzellen. *Münch Med Wschr* 1994; 136 (Suppl 1): S39-46.

[25] Occhiuto F, Circosta C, Costa R, Briguglio F, Tommasini A. Étude comparée de l'activité cardiovasculaire des pousses, des feuilles et des fleurs de Crataegus oxyacantha L. II. Action de préparations extractives et des principes actifs purs isolés sur le cœur isolé de lapin. *Plantes Méd Phytother* 1986 ;20 :52-63.

[26] Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Pharmakologisches Wirkprofil von Crataegus-Extrakt im Vergleich zu Epinephrin, Amrinon, Milrinon und Digoxin am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995 ; 45 :1261-5.

[27] Schüssler M, Fricke U, Hölzl J, Nikolov N. Effects of flavonoids from Crataegus species in Langendorff perfused isolated guinea pig hearts. *Planta Med* 1992; 58 (Suppl 1): A 646-A647.

[28] Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial Effects of Flavonoides from Crataegus Species. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995;45:842-5.

[29] Wagner H, Grevel J, Herzwirksame Drogen IV: Kardiotone Amine aus Crataegus oxyacantha. *Planta Med* 1982;45:98-101.

[30] Gabard B, Trunzler G. Zur Pharmakologie von Crataegus. In: Rietbrock N, Schnieders B, Schuster J, editors. *Wandlungen in der Therapie der Herzinsuffizienz*. Braunschweig: Friedr. Vieweg & Sohn, 1983:43-53.

[31] Schüssler M, Hoelzl J, Nikolov, Fricke U. Einfluß verschiedener Flavonoide aus Crataegus species auf den Koronarfluß und die Kontraktilität isoliert perfundierter Meerschweinchenherzen. *Pharmazie unserer Zeit* 1993; 22:154-5.

[32] Schüssler M, Gronwald B, Hölzl J, Fricke U. Cardiac effects of flavonoids from Crataegus species. *Planta Med* 1993; 59 (Suppl.): A 688.

- [33] Roddewig C, Hencel H. Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (oligomere Procyanidine). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1977; 27:1407-10.
- [34] Costa R, Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Busa G, Birguglio F. et al. Étude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de *Crataegus oxyacantha* L.III. Action protectrice sur le cœur isolé de rat vis-a-vis des agents arythmogènes et dans les arythmies par reperfusion. *Plantes Méd Phytother* 1986 ; 20 : 115-28.
- [35] Müller A, Linke W, Zhao Y, Klaus W. Crataegus extract prolongs action potential duration in guinea pig papillary muscle. *Phytomedicine* 1996; 3:257-61.
- [36] Occhiuto F, Circosta C, Briguglio F, Tommasini A, De Pasquale A. Étude comaprée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de *Crataegus oxyacantha* L. I. Activité électrique et tension artérielle chez le rat. *Plantes Méd Phytother* 1986; 20 :37-51.
- [37] Krezeminski T, Chatterjee SS. Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha* L. *Pharm Pharmacol Lett* 1993; 3:45-8.
- [38] Kurcok A. Ischemia and reperfusion induced cardiac injury: effects of two flavonoid containing plant extracts possessing radical scavenging properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1992; 345 (Suppl): Abstr 322, R81.
- [39] Nasa Y, Hashizume H, Ehsanul Hoque AN, Abiko Y. Protective effect of *Crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat Herat. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1993; 43:945-9.
- [40] Al Makdessi S, Sweidan H, Müller S, Jacob R. Myocardical protection by pre-treatment with *Crataegus oxyacantha*. An assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1996; 46:25-7.
- [41] Schüssler M, Acar D, Cordes A, Hölzl J, Rump AFE, Fricke U. Antiischämische Wirkung von flavonoiden aus *Crataegus*. *Arch Pharm* 1993; 326:708 (P77).
- [42] Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krezeminski T. In vitro und in vivo Untersuchungen zur kardoprotektiven Wirkung von oligomeren procyanidinen in einem *Crataegus* extract aus Blättern mit Blüten. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1997; 47:821-5.
- [43] Fehri B, Aiache JM, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B. Valeriana officinalis et *Crataegus oxyacantha*: Toxicité par administrations réitérées et investigations pharmacologiques. *J Pharm Belg* 1991; 46:165-76.
- [44] Lièvres M, Andrieu J-L, Baconin A. Étude des effets cardiovasculaire de l'hypéroxyde extrait de l'aubépine chez le chien anesthésié. *Ann Pharm Franç* 1985 ; 43 :471-77.
- [45] Rewerski W, Piechocki T, Rylski M, Lewak S. Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weißdorn (*Crataegus oxyacantha*) isolierten oligomeren procyanidine. *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1971 ; 21 :886-8.
- [46] Beretz A. Etude de quelques propriétés pharmacologique du *Crataegus* sp. (Rosacées). Effets de polyphenols sur l'AMP 3', 5' – cyclique phosphodiesterase [Dissertation]. Strasbourg : Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1979 : 49-54.
- [47] Schüssler M, Fricke U, Nikolov N, Hölzl J. Comparison of the flavonoids occurring in *Crataegus* species and inhibition of 3', 5' – cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase. *Planta Med* 1991; 57 (Suppl. 2): A133.
- [48] Petkov E, Nikolov N, Uzunov P. Inhibitory effect of some flavonoids and flavonoid mixtures on cyclic AMP phosphodiesterase activity of rat heart. *Planta Med* 1981; 43: 183-6.
- [49] Kukovetz WR. Erkenntnisstand von *Crataegus* (Diskussionsbeitrag). *Pharm Ztg* 1976; 121:1432.
- [50] Vibes J, Lasserre B, Declume C. Effects of a total extract from *Crataegus oxyacantha* blossoms on TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> biosynthesis in vitro and on TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> synthesising activities of cardiac tissue. *Med Sci Res* 1991; 19:143-5.

- [51] Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Effects of a methanolic extract from *Crataegus oxyacantha* blossoms on TXA TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> synthesising activities of cardiac tissue. *Med Sci Res* 1993; 21:435-6.
- [52] Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A<sub>2</sub> biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1994; 50:173-5.
- [53] Bahoun T, Trotin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med* 1994; 60:323-8.
- [54] Bahoun T, Gressier B, Trotin F, Brunet C, Dine T, Luyckx M et al. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1996; 46:1086-9.
- [55] Bödighheimer K, Chase D. Wirksamkeit von Weißdorn-Extrakt in der Dosierung 3 mal 100 mg täglich. Multizentrische Doppelblindstudie mit 85 herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II. *Münch Med Wochenschr* 1994; 136 (Suppl 1): S7-11.
- [56] Loew D, Albrecht M, Podzuweit H. Efficacy and tolerability of a Hawthorn preparation in patients with failure stage I and II according to NYHA – a surveillance study. *Phytomedicine* 1996; 3(Suppl 1):92.
- [57] Hecker – Niediek AE. Untersuchungen zur Biogenese, Markierung und Pharmakokinetik der Procyanidine aus *Crataegus*-Species [Dissertation]. University of Marburg, 1983.
- [58] Schlegelmilch R, Heywood R. Toxicity of *Crataegus* (Hawthorn) Extract (WS 1442). *J Am Coll Tox* 1994; 13:103-11.
- [59] Albrecht A, Juretzek W. Weißdorn (*Crataegus laevigata*, *Crataegus monogyna*), Weißdorn-blätter mit Blüten (*Crataegi Folium cum flore*). Springer: Loseblattsystem Naturheil verfahren 1995.
- [60] Schimmer O, Haefele F, Krüger A. The mutagenic potencies of plant extracts containing quercetin in *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100. *Mutat Res* 1988; 206:201-8.
- [61] Fintelmann V, Siegers C-p. Johanniskraut weiterhin unbedenklich. *Dtsch Apoth Ztg* 1988; 128:1499-1500.
- [62] Bertram B. Flavonoide. Eine Klasse von Pflanzeninhaltsstoffen mit vielfältigen biologischen Wirkungen, auch mit karzinogener Wirkung? *Dtsch Apoth Ztg* 1989; 129: 2561-71.
- [63] Schimmer O, Krüger A, Paulini H, Haefele F. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie* 1994; 49: 448-51.