



# Biancospino

## *Crataegus monogyna*

### Nome botanico

*Crataegus monogyna* Jacq. e  
*Crataegus laevigata* (Poir.) DC. (*Rosaceae*)

### Parti usate

Foglie e sommità fiorite.

### Componenti principali

Flavonoidi: iperoside, vitexina-2"-ramnoside, numerosi altri flavonoidi e glicosilflavoni. Procianidine oligomere. Composti triterpenici pentaciclici.

### Attività farmacologica

Attività inotropica positiva ed antiaritmica. Attività ansiolitica.

### Impiego clinico

Lievi insufficienze cardiache, aritmie (extrasistoli ventricolari, palpitazioni), cuore senile, dispnea cardiaca. Ipertensione lieve. Condizioni di ansia, nervosismo ed ipereccitabilità.

### Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

### Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Va usato con prudenza in pazienti portatori di spiccata bradicardia, di blocchi seno-atriali e di blocchi atrio-ventricolari. Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

### Interazioni

In virtù del suo stesso meccanismo di azione, il Biancospino può potenziare l'attività di farmaci inotropi, antiipertensivi, antianginosi ed antiaritmici somministrati contemporaneamente.

### Effetti indesiderati

In rari casi può provocare lievi epigastralgie, reversibili con la sospensione del trattamento.

# Note Bibliografiche

## Composizione

I componenti principali del Biancospino sono rappresentati da flavonoidi (fino al 2%) – iperoside, vitexina-2"-ramnoside, vitexina, luteolina e luteolina-3,7-diglucoside, rutina, quercetina-4-glucoside, apigenina, inoltre numerosi altri flavonoidi e glicosilflavoni<sup>1,2</sup> – e da procianidine oligomere (dette anche leucoantocianidine o pignogenoli). La droga medicinale deve contenere non meno dell'1,5 per cento di flavonoidi, espressi come iperoside e calcolati con riferimento alla droga essiccata<sup>3</sup>. Altri componenti del fitocomplesso del Biancospino sono: acidi triterpenici pentaciclici (acido ursolico<sup>4</sup>, acido crategolico, acido oleanolico, acido acantolico, acido neotegolico); acidi fenolcarbossilici, amine ed aminopurine, steroli.

## Farmacocinetica

Dei componenti attivi del Biancospino, le proantocianidine sono altamente biodisponibili e si distribuiscono nei tessuti cardiaci in quantità pari al 30% della dose somministrata per via orale: vengono assorbite velocemente a livello intestinale, raggiungono il massimo livello ematico dopo 45 minuti e la loro emivita è di circa 5 ore. I flavonoli e i loro glicosidi sono invece assai meno biodisponibili e il loro assorbimento a livello intestinale è minimo<sup>5,6</sup>.

## Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per fitocomplesso del Biancospino sono:

**Attività inotropica positiva e batmotropa negativa. Aumento dell'apporto ematico a coronarie e miocardio.** Anche se tradizionalmente ritenuta una pianta ad azione blandamente sedativa, il

<sup>1</sup> Ficarra P, Ficarra R, de Pasquale A, Monforte MT, Calabro ML. High-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus oxyacantha* L. IV. Reversed-phase high-pressure liquid chromatography in flower, leaf and bud extractives of *Crataegus oxyacantha* L. *Farmaco* 1990; 45: 247-55.

<sup>2</sup> Budzianowski J, Pakulski G, Robak J. Studies on antioxidative activity of some C-glycosylflavones. *Pol J Pharmacol Pharm* 1991; 43: 395-401.

<sup>3</sup> Hawthorn leaf and flower - *Crataegi folium cum flore*. *European Pharmacopoeia*, Council of Europe.

<sup>4</sup> Jia YY, Yan XS, Nie K. Comparative analysis of ursolic acid in *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E. Br. before and after processing. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 1989; 14: 466-8, 510.

<sup>5</sup> Zhong Zuo, Li Zhang, Limin Zhou, Qi Chang, Moses Chow. Intestinal absorption of hawthorn flavonoids – in vitro, in situ and in vivo correlations. *Life Sciences* 2006; Vol.79 (26): 2455-2462.

<sup>6</sup> Steinegger & Hansel. *Textbook of pharmacognosy and phytopharmacy*. New York: Springer-Verlag 1988.

Biancospino (*Crataegus oxiacantha*, *Crataegus monogyna*) agisce primariamente sull'apparato cardiovascolare con aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e del flusso sanguigno coronarico. Per questo trova indicazione elettiva nella terapia dello scompenso cardiaco di media gravità<sup>7</sup>, come cardiotonico di mantenimento. Gli estratti standardizzati di Biancospino vengono infatti ormai da tempo utilizzati in medicina nelle fasi iniziali dell'insufficienza cardiaca, nell'insufficienza coronarica, nelle forme lievi di insufficienza miocardica (I-II stadio, come definiti dalla New York Heart Association)<sup>8</sup>, nel cuore senile che ancora non necessita di un trattamento digitalico, contro il senso di compressione e di oppressione nella regione cardiaca e per lievi disturbi bradicardici del ritmo. Diverse sperimentazioni cliniche condotte con criteri rigorosi (doppio cieco, controllo con placebo, ecc.) hanno confermato l'efficacia terapeutica degli estratti standardizzati di Biancospino sulla funzionalità cardiocircolatoria e numerosi studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato le molteplici azioni farmacologiche della droga: migliora la contrattilità miocardica determinando un effetto inotropo positivo, cronotropo negativo, dromotropo positivo (incremento della conduzione atrio-ventricolare) ed un effetto batmotropo negativo (riduzione dell'eccitabilità cardiaca); determina inoltre il rilascio della muscolatura liscia vasale, in particolare a livello coronarico, con conseguente vasodilatazione e riduzione delle resistenze periferiche, aumenta la tolleranza all'ipossia migliorando così le performance cardiache; possiede infine attività antiaritmica, ipotensiva, ipolipidemica e antiossidante<sup>9</sup>.

Una sperimentazione clinica multicentrica, controllata con placebo, su 136 pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio allo stadio II della classificazione NYHA, ha dimostrato la superiorità di un estratto di Biancospino rispetto al placebo. I pazienti sono stati trattati per 8 mesi, alla posologia di 2 compresse al dì (*Crataegus-Specialextrakt WS1442*): è stato registrato un significativo miglioramento dell'emodinamica circolatoria. Il miglioramento della funzionalità cardiaca è stato accompagnato da una riduzione della sintomatologia clinica (edema perimalleolare, difficoltà alla respirazione, stanchezza e facile affaticabilità) ed è risultato ancora più significativo tenendo conto del contemporaneo peggioramento della funzionalità cardiaca osservato nei pazienti trattati con placebo<sup>10</sup>.

<sup>7</sup> "Hawthorn - Clinical Indications: Declining cardiac performance corresponding to Functional Capacity Class II as defined by the New York Heart Association (NYHA)." (*ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Crataegi folium cum flore. 2nd edition, Thieme 2003*).

<sup>8</sup> **Classificazione degli stadi di insufficienza cardiaca in base alla NYHA** (New York Heart Association): **Classe I** - assenza di disturbi; resistenza all'affaticamento fisico normale. **Classe II** - leggera o media riduzione della resistenza all'affaticamento; disturbi solo nel caso di elevato affaticamento fisico. **Classe III** - disturbi già in presenza di un leggero affaticamento, marcate limitazioni all'attività fisica; normalmente nessun disturbo a riposo. **Classe IV** - disturbi anche in condizioni di riposo; incapacità di condurre alcuna attività fisica senza disturbi.

<sup>9</sup> Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus spp.*). *Eur J Heart Fail.* 2008 Dec;10(12):1153-7.

<sup>10</sup> "In a multicenter, placebo-controlled double-blind study, the efficacy of the *Crataegus-Special extrakt WS 1442* in patients with NYHA stage II cardiac insufficiency was investigated. A total of 136 patients with this diagnosis were admitted to the study

Una metanalisi pubblicata nel giugno 2003 ha valutato l'effetto dell'estratto di Biancospino in pazienti con scompenso cardiaco classi NYHA II e NYHA III. Gli studi inclusi nella valutazione, in totale 13 lavori, dovevano essere controllati ed utilizzare solo prodotti monocomponente a base di estratto titolato di *Crataegus*. Per quanto riguarda il massimo lavoro cardiaco ottenibile, il Biancospino si è rivelato significativamente superiore al placebo ( $p < 0,01$ ), così come per quanto attiene alla riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ( $p < 0,01$ ). I tipici sintomi dello scompenso quali dispnea, senso di affaticamento, parestesie e sensazione di cuore in gola miglioravano in modo significativo nei pazienti trattati con Biancospino rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Gli eventi avversi sono stati poco frequenti e di lieve entità e comprendevano disturbi gastrointestinali, nausea e malessere generale. Gli AA. della metanalisi concludono che l'estratto standardizzato di Biancospino è decisamente più efficace del placebo nel trattamento dello scompenso cardiaco classi NYHA II e NYHA III; l'impiego della droga risulterebbe pertanto vantaggioso in aggiunta al trattamento convenzionale<sup>11</sup>. Ad analoghe conclusioni giungono gli AA. di una revisione Cochrane del 2008, nella quale vengono inclusi solo studi di tipo randomizzato, versus placebo, con tutti i pazienti classificati secondo la classe New York Heart Association (NYHA). In totale si tratta di 14 trials, per un totale di 1110 pazienti seguiti per circa 26 mesi. In tutti gli studi venivano usate due preparazioni commerciali contenenti l'estratto WS1442, ad alto titolo in procianidine, o l'estratto LI132, ad alto titolo in flavonoidi. L'analisi dei risultati suggerisce che l'estratto secco di Biancospino

---

and, following a 2-week run-in phase, treated with Crataegus-Specialextract or placebo over a period of 8 weeks. The primary target parameter was the change in the difference of the pressure, heart rate product (systolic blood pressure x heart rate/100)... **On the basis of this variable, a clear improvement in the performance of the heart was shown in the group receiving the test substance**, while the condition of the placebo group progressively worsened. The therapeutic difference between the groups was statistically significant. The positive result for the objective efficacy parameter was confirmed by a statistically obvious superiority of Crataegus in the patient's own assessment of improvement in the main symptoms (reduced performance, shortness of breath, ankle edema ecc.). In addition, **active treatment led, in comparison with placebo, to a considerably better quality of life for the patient**, in particular with respect to mental well-being. The tolerability of the active substance proved to be very good-as shown by comprehensive laboratory investigations and the recording of undesirable events. All in all, **the results of the present clinical investigation confirm those of previous studies showing that Crataegus-Special extrakt WS 1442 is an effective and low-risk phytotherapeutic form of treatment in patients with NYHA II cardiac insufficiency.**" (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).

<sup>11</sup> "The aim of this meta-analysis was to assess the evidence from rigorous clinical trials of the use of hawthorn extract to treat patients with chronic heart failure. We searched the literature using MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, CISCOM, and AMED. (...) To be included, studies were required to state that they were randomized, double-blind, and placebo controlled, and used hawthorn extract monopreparations. Thirteen trials met all inclusion criteria. In most of the studies, hawthorn was used as an adjunct to conventional treatment. Eight trials including 632 patients with chronic heart failure (NYHA classes I to III) provided data that were suitable for meta-analysis. For the physiologic outcome of maximal workload, **treatment with hawthorn extract was more beneficial than placebo** (weighted mean difference, 7 Watt; 95% confidence interval [CI]: 3 to 11 Watt;  $P < 0.01$ ;  $n = 310$  patients). The pressure-heart rate product also showed a beneficial decrease (weighted mean difference, -20; 95% CI: -32 to -8;  $n = 264$  patients) with hawthorn treatment. Symptoms such as dyspnea and fatigue improved significantly with hawthorn treatment as compared with placebo. Reported adverse events were infrequent, mild, and transient; they included nausea, dizziness, and cardiac and gastrointestinal complaints. In conclusion, these results suggest that **there is a significant benefit from hawthorn extract as an adjunctive treatment for chronic heart failure.**" (Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. *Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials*. Am J Med. 2003 Jun 1; 114(8):665-74).

associato al trattamento standard dello scompenso cardiaco può aumentare la performance fisica e il consumo di ossigeno, nonché migliorare i sintomi tipici del disturbo come la dispnea e l'astenia, producendo un beneficio significativo<sup>12</sup>. Nella revisione Cochrane non è però compreso lo studio SPICE (Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract WS1442 in CHF) che è stato presentato nel 2007 al congresso dell'American College of Cardiology. In questo trial più di 2600 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II e III e frazione di eiezione inferiore o uguale al 35% sono stati trattati con estratto di Biancospino o placebo in aggiunta alla terapia standard. Dopo un follow-up di due anni si è visto che non c'era differenza per l'end-point primario rappresentato da mortalità cardiaca, infarto non fatale e ricoveri per insufficienza cardiaca. Tuttavia, al di là di queste considerazioni, avere a disposizione un fitocomplesso che potrebbe, in alcuni pazienti, avere un effetto positivo su alcuni dei tipici sintomi dello scompenso, come l'astenia e la dispnea, è comunque un'arma in più a disposizione del medico, anche perchè si tratta di una terapia in genere molto ben tollerata<sup>13</sup>. I cardiologi Americani (American College of Cardiology) consigliano il Biancospino quando l'insufficienza cardiaca è ancora lieve e non giustifica il ricorso alla digitale, oppure quando sono presenti aritmie ventricolari che potrebbero essere aggravate dalla digitale o da altri farmaci inotropi.

Uno studio clinico di coorte denominato WISO ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità dell'estratto secco di Biancospino WS 1442 in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II comparandole a quella del trattamento farmacologico standard. Sono stati arruolati 952 pazienti con scompenso cardiaco NYHA II, 588 dei quali ricevevano per os 900 mg/die di WS 1442 mentre 364 seguivano la terapia convenzionale. Al termine della sperimentazione, durata ben 2 anni, i pazienti del gruppo Biancospino mostravano un miglioramento dei sintomi soggettivi decisamente migliore di quelli trattati con la terapia convenzionale per quanto riguarda l'affaticamento ( $p < 0,036$ ), la dispnea da sforzo ( $p < 0,020$ ) e le palpitazioni ( $p < 0,048$ ). I pazienti del gruppo Biancospino ricevevano meno farmaci rispetto a quelli del gruppo "terapia convenzionale", in particolare per quanto riguarda gli ACE inibitori (36 pazienti versus 54 pazienti  $p < 0,004$ ), i glicosidi cardioattivi (18 pazienti versus 37 pazienti  $p < 0,001$ ), i diuretici (49 pazienti versus 41 pazienti  $p < 0,061$ ) e i beta bloccanti (22 pazienti versus 33  $p < 0,052$ ). Lo studio dimostra che in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II l'estratto di Biancospino è leggermente superiore alla terapia convenzionale<sup>14</sup>. Un altro studio indica che un estratto idroalcolico di biancospino può essere moderatamente utile come aggiunta alla terapia cardiologica standard in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II e NYHA III<sup>15</sup>.

<sup>12</sup> Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD005312.

<sup>13</sup> Gruberg Louis. SPICE: The Use of Hawthorn Extract in Congestive Heart Failure. *Medscape Cardiology*, posted 04/26/2007; <http://www.medscape.com/viewarticle/554666>.

<sup>14</sup> Habs M. Prospective, Comparative Cohort Studies and Their Contribution to the Benefit Assessments of Therapeutic Options: Heart Failure Treatment with and without Hawthorn Special Extract WS 1442. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 11 Suppl 1:36-9, 2004.

<sup>15</sup> Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) trial. *Eur*

Nello scompenso cardiaco si ha una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente con aumentata produzione di endotelina-1, che è predittiva di elevata mortalità. Per questo uno studio ha valutato l'effetto delle procianidine del biancospino su questo fenomeno, evidenziando che esse inibivano la sintesi dell'endotelina-1 in maniera dose dipendente contribuendo al ripristino di una capacità di vasodilatazione simile a quella tipica dei vasi di soggetti normali. Lo studio indica pertanto che le procianidine del Biancospino possono essere utili per combattere la disfunzione endoteliale nel paziente con scompenso cardiaco<sup>16</sup>. Un altro studio in vitro ha esaminato l'effetto di un estratto di Biancospino sull'endotelio di cellule endoteliali di cordone ombelicale umane (HUVEC) stimulate col TNF- $\alpha$ . Si è visto che l'estratto inibiva l'apoptosi cellulare indotta dal TNF- $\alpha$  e riduceva l'espressione della caspasi 3. Inoltre inibiva la sintesi del DNA e la crescita delle cellule. Ciò indica che l'estratto di Biancospino riduce l'apoptosi delle cellule endoteliali, anche se va considerato che la sua azione inibitoria sulla sintesi del DNA potrebbe ostacolare la riparazione dell'endotelio<sup>17</sup>.

L'efficacia terapeutica del Biancospino è generalmente riferita ad un'azione inotropica positiva cardiaca e vasodilatatrice periferica, con un profilo parzialmente diverso da quello della digitale e, quindi, con indicazioni differenti<sup>18</sup>. Infatti, a concentrazioni comprese fra 30 e 150  $\mu\text{g/ml}$ , l'estratto di Biancospino esercita un effetto inotropo positivo sui cardiomiociti di ratto, aumentando l'ampiezza della contrazione, analogamente ad altri agenti inotropi, quali la digitale, i  $\beta$ -agonisti ed agenti mobilizzanti del calcio intracellulare. A differenza di quanto osservato con questi composti, però, il dispendio energetico indotto dal Biancospino è sensibilmente minore e, quindi, il miglioramento della funzionalità cardiaca nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio è ottenuto a fronte di un ridotto lavoro e di un minore "stress" da parte del miocardio. Questo aspetto del Biancospino

---

*J Heart Fail. 2009; 11(10):990-9.*

<sup>16</sup> "Reduced endothelium-dependent vasodilator responses with increased synthesis of ET-1 (endothelin-1) are characteristics of endothelial dysfunction in heart failure and are predictive of mortality. (...) We tested the inhibitory effects of Hawthorn preparations on ET-1 synthesis by cultured endothelial cells. These actions were compared with that of GSE (grape seed extract), as the vasoactive components of both these herbal remedies are mainly oligomeric flavan-3-ols called procyanidins. This showed extracts of hawthorn and grape seed were equipotent as inhibitors of ET-1 synthesis. GSE also produced a potent endothelium-dependent vasodilator response on preparations of isolated aorta. Suppression of ET-1 synthesis at the same time as induction of endothelium-dependent vasodilation is a similar response to that triggered by laminar shear stress. Based on these results and previous findings, **we hypothesize that through their pharmacological properties procyanidins stimulate a pseudo laminar shear stress response in endothelial cells, which helps restore endothelial function and underlies the benefit from treatment with hawthorn extract in heart failure.**" (Corder R. et al. *The procyanidin-induced pseudo laminar shear stress response: a new concept for the reversal of endothelial dysfunction. Clin Sci (Lond).* 2004 Aug 24)

<sup>17</sup> "The actions by Hawthorn to reduce apoptosis (...) may help protect endothelial function and inhibit atherogenesis, while their actions to inhibit DNA synthesis and cell growth may weaken the ability of endothelial repair." (Corder R. et al. *The procyanidin-induced pseudo laminar shear stress response: a new concept for the reversal of endothelial dysfunction. Clin Sci (Lond).* 2004 Aug 24)

<sup>18</sup> "The fact that the effectiveness of numerous phyto-preparations has been demonstrated to the satisfaction of traditional medicine has led to increasing interest in phytotherapy. This also applies to *Crataegus* (whitethorn), the effects of which have been demonstrated in numerous pharmacological studies. **These effects, produced mainly by the flavonoids, indicate a simultaneous cardiotropic and vasodilatory action**, as confirmed clinically in controlled double-blind studies. This means that ***Crataegus* can be employed for cardiological indications for which digitalis is not (yet) indicated.**" (Blesken R. *Crataegus in cardiology. Fortschr Med* 1992; 110: 290-2).

deve essere tenuto in considerazione in rapporto al trattamento con digitale che, se efficace nella fase acuta dello scompenso, può portare alla lunga ad un ulteriore esaurimento della "performance" cardiaca<sup>19</sup>.

Nello stesso lavoro, è stato osservato un prolungamento del periodo refrattario assoluto del miocardio, che giustifica l'attività batmotropa negativa del Biancospino, ed il suo uso terapeutico in alcune forme di aritmia. Questo dato è un elemento caratterizzante del Biancospino rispetto ad altri farmaci inotropi positivi. Infatti, nel cuore isolato di cavia, il Biancospino è risultato l'unico inotropo che prolunga il periodo refrattario effettivo nei cardiomiociti, mentre composti quali l'adrenalina, l'amrinone, il milrinone e la digossina, lo riducono e, pertanto, possono facilitare l'insorgere di tachiaritmie<sup>20</sup>. Il Biancospino sembra pertanto da preferirsi in presenza di una insufficienza cardiaca con tachiaritmia o con tendenza alla tachiaritmia, p.e. in presenza di una contemporanea insufficienza coronarica. Inoltre il Biancospino protegge il miocardio nei confronti dell'ischemia, e questa attività rappresenta un ulteriore elemento qualificante nei confronti di altri farmaci inotropi positivi.

Una frazione idrosolubile del fitocomplesso è risultata efficace in vitro alla concentrazione dello 0.05%, nel ridurre il danno miocardico provocato da una ischemia temporanea del cuore isolato di ratto. Per le condizioni nelle quali l'esperimento è stato condotto, l'effetto del Biancospino sembra dovuto ad una azione cardioprotettiva diretta, in assenza di un miglioramento del flusso coronarico, come sostenuto in passato da alcuni AA<sup>21</sup>. Più recentemente, il Biancospino è risultato efficace nel

---

<sup>19</sup> "The hawthorn extract LI 132 (crataegus), prepared from leaves and flowers... was investigated with respect to its effect on the contraction, the energy-turnover and the apparent refractory period (Tref) of isolated cardiac myocytes from adult rats... **Within a range of 30-180 µg/ml, the hawthorn extract exhibited a positive inotropic effect on the contraction amplitude accompanied by a moderate increase of energy turnover both for mechanical and ionic processes.** In comparison with other positive inotropic interventions, such as application of the β-adrenergic agonist isoprenaline, or of the cardiac glycoside ouabain (g-strophantin), or elevation of the extracellular Ca<sup>2+</sup> - concentration, the effects of the hawthorn extract were significantly more economical with respect to the energetics of the myocytes. Furthermore **the extract prolonged the apparent refractory period in the presence and the absence of isoprenaline, which is indicative for an antiarrhythmic potential.**" (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*).

<sup>20</sup> "Using isolated perfused guinea pig hearts experiments were performed to investigate the influence of crataegus extract LI 132 in comparison to other inotropic drugs - epinephrine (adrenaline, ADR), amrinone (AM), milrinone (MIL) and digoxin (DIG) - on different functional parameters, with special emphasis on the effective refractory period of the myocardium. The simultaneous registration of appropriate parameters allowed to relate the effect on the refractory period to the inotropic, chronotropic, dromotropic and coronary actions of these compounds at each concentration level. All substances, with the exception of CRA, shortened the effective refractory period concentration-dependently... On the contrary, CRA produced a prolongation of the effective refractory period... Thus, **the pharmacologic profile of CRA differs from that of other inotropic compounds mainly in this parameter (with potentially reduced arrhythmogenic risk).**" (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*).

<sup>21</sup> "The effect of the water-soluble fraction of Crataegus (Crataegus extract) on the cardiac mechanical and metabolic function was studied in the isolated, perfused working rat heart during ischemia and reperfusion... **With the high concentration of Crataegus extract (0.05%) the mechanical function recovered during perfusion incompletely without increasing coronary flow...** These results demonstrate that **Crataegus extract (0.05%) has a cardioprotective effect on the ischemic-**

proteggere il miocardio e preservare l'integrità della membrana cellulare in cardiomiociti di ratto sottoposti ad un periodo di ischemia<sup>22,23</sup>.

Uno studio clinico controllato ha valutato se l'estratto di Biancospino potesse inibire la progressione dello scompenso cardiaco. Sono stati arruolati 200 pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II, che dovevano assumere per 6 mesi 900 mg/die di estratto o un placebo, valutando l'evoluzione dello scompenso. Si è visto che l'evoluzione in senso peggiorativo della malattia avveniva nel 46,6% dei pazienti del gruppo verum e nel 43,3% di quelli del gruppo placebo. I pazienti del gruppo verum con una frazione di eiezione sinistra inferiore o uguale al 35% erano quelli a maggior rischio evolutivo della malattia (3.2, 95% CI=1.3, 8.3: p=0.02). Lo studio indica che l'estratto di Biancospino WS1442 non riduce la progressione dello scompenso cardiaco<sup>24</sup>.

Uno studio nel ratto ha valutato l'effetto dell'estratto secco di Biancospino WS1442 sul rimodellamento e sulla funzionalità del cuore dopo un mese di aumento artificialmente indotto tramite restringimento dell'aorta della pressione arteriosa con conseguente ipertrofia (aumento di volume) cardiaca. L'estratto veniva somministrato alle dosi di 1,3 o 13 o 130 mg per kg di peso per 3 settimane dopo l'intervento di restringimento dell'aorta, valutando ecograficamente la funzionalità del cuore. Come previsto, il restringimento dell'aorta aumentava notevolmente (+34%) le dimensioni del ventricolo sinistro, e tale riscontro era significativamente ridotto dalla somministrazione dell'estratto di Biancospino. Anche lo spessore della parete ventricolare sinistra era nettamente ridotto dall'estratto in questione. Lo studio conferma quindi la capacità protettiva dell'estratto di Biancospino sul distretto cardiaco, in quanto esso ostacola l'aumento di volume del ventricolo sinistro e la disfunzione del cuore causate dal restringimento dell'aorta e dal conseguente aumento della pressione arteriosa<sup>25</sup>.

---

**reperfused heart, and that the cardioprotective effect is not accompanied by an increase in coronary flow."** (Nasa Y, Hashizume H, Hoque AN, Abiko Y. Protective effect of crataegus extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 945-9).

<sup>22</sup> "The effect of the pretreatment with the powder of crataegus on the release of lactate dehydrogenase (LDH) during ischemia and reperfusion was studied in an isolated rat heart model. Male Wistar rats were divided into control and crataegus group (for which the standard diet was mixed with a 2% crataegus powder standardized to 2.2% flavonoids)... **The attenuation of the LDH release by crataegus pretreatment suggests a preservation of the cell membrane and a protection from myocardial damage.**" (Al Makdessi S, Sweidan H, Mullner S, Jacob R. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 25-7).

<sup>23</sup> 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, 71-77.

<sup>24</sup> Zick SM, Gillespie B, Aaronson KD. The effect of *Crataegus oxyacantha* special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(6):587-93.

<sup>25</sup> "Hawthorn (*Crataegus*) is a natural product used to treat patients with heart failure. The effects of hawthorn on cardiac remodeling, however, are not known. The purpose was to determine the effects of hawthorn treatment on remodeling and function of the left ventricle (LV) after 1 month of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. .... Conclusions: **Hawthorn treatment modifies left ventricular remodeling and counteracts myocardial dysfunction in early pressure overload-induced cardiac hypertrophy.**" (Hwang HS, Bleske BE, Ghannam MM, Converso K, Russell MW, Hunter JC, Boluyt MO. Effects of hawthorn on cardiac remodeling and left ventricular dysfunction after 1 month of pressure overload-induced cardiac hypertrophy



Alcuni AA. hanno studiato gli effetti separati di alcuni composti isolati dal Biancospino. Gli O-Glicosidi luteolina-7-glicoside, iperoside e rutina sono risultati i composti più attivi come inotropi e come vasodilatatori coronarici, oltre che come agenti lusitropi (capaci, cioè, di accelerare il rilassamento del miocardio dopo la contrazione). I C-glicosidi vitexina, vitexina-ramnoside e monoacetil-vitexina-ramnoside – indicato da alcuni AA. come il principio attivo del Biancospino – hanno mostrato simili effetti, ma meno marcati. L'attività dei componenti del Biancospino sembra indipendente da un'azione sui beta-recettori adrenergici – in quanto non è stata antagonizzata dal propanololo, né da un pretrattamento con reserpina – e sembra riferibile ad una inibizione delle fosfodiesterasi<sup>26</sup>. Gli stessi AA. hanno approfondito l'attività del monoacetil-vitexina-ramnoside. Il composto presenta attività antiischemica e vasodilatatrice sull'arteria femorale di coniglio, e potrebbe essere responsabile dell'attività vasodilatatrice coronarica e periferica della droga<sup>27</sup>. Certamente, inoltre, la presenza di procianidine oligomeriche (picnogenoli) nel fitocomplesso di Biancospino contribuisce in maniera importante all'attività miocardioprotettrice<sup>28</sup>.

**Attività antiipertensiva.** Il Biancospino è noto ed utilizzato anche per la sua moderata azione antiipertensiva, confermata dalle monografie ufficiali sulla droga<sup>29</sup> ed imputabile ad effetti di vasodilatazione coronarica e periferica mediata da un'azione sull'NO (verificata sull'aorta di ratto) e ad un blando effetto di ACE inibizione. Secondo il Benigni "l'estratto fluido di Biancospino determina una notevole diminuzione della pressione arteriosa. La sua azione si svolge essenzialmente sui vasi che vengono dilatati per azione diretta. La vasodilatazione si manifesta anche in animali a zone vasosensibili inattivate ed a vaghi tagliati. Durante l'ipotensione da Biancospino non viene alterato il giuoco normale dei riflessi regolatori della pressione del sangue partenti dal seno carotideo." (Benigni,

---

in rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008 Feb;22(1):19-28).

<sup>26</sup> "The influence of the main flavonoids from *Crataegus* species (hawthorn, Rosaceae) on coronary flow, heart rate and left ventricular pressure as well as on the velocity of contraction and relaxation was investigated in Langendorff perfused isolated guinea pig hearts at a constant pressure of 70 cmH<sub>2</sub>O. Drug action was evaluated in a concentration range of 10<sup>-7</sup> to 5 x 10<sup>-4</sup> mol/l. An increase of coronary flow caused by the O-glycosides luteolin-7-glucoside (186%), hyperoside (66%) and rutin (66%) as well as an increase of the relaxation velocity (positive lusitropism) by luteolin-7-glucoside (104%), hyperoside (62%) and rutin (73%) were the major effects observed at a maximum concentration of 0.5 mmol/l... As previous experiments showed an inhibition of the 3',5'-cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase, **the results suggest an inhibition of this enzyme as the possible underlying mechanism of cardiac action of flavonoids from *Crataegus* species.**" (Schussler M, Holz J, Fricke U. *Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species.* *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 842-5).

<sup>27</sup> "Monoacetyl-vitexinramnoside is an inodilator whose vasodilatory action may be mediated in part by EDRF in addition to PDE-inhibition. **Monoacetyl-vitexinramnoside does possess marked antiischemic properties even in isolated hearts, suggesting an improvement of myocardial perfusion.**" (Schussler M, Holz J, Rump AF, Fricke U. *Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinramnoside in different in vitro models.* *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1565-70).

<sup>28</sup> Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. *In vitro and in vivo Investigations on the Cardioprotective Effects of Oligomeric Procyanidins in a *Crataegus* Extract from Leaves with Flowers.* *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 821.

<sup>29</sup> "Aqueous and alcoholic *Crataegus* extract have a small hypotensive effect after oral administration." *ESCOP Monographs* 2003, *Crategi Folium cum Flore*; "...a decrease in peripheral vascular resistance and hypertension occurred after treatment with *Crataegus* extract." *WHO Monographs* 2002, *Folium cum Flore Crategi*.

1963, pag. 146). Per quanto riguarda il meccanismo di azione dell'effetto ipotensivo "... sembrerebbe che questo sia dovuto ad un doppio meccanismo centrale: aumento del tono dell'innervazione frenatrice cardiaca e inibizione riflessa del tono di vasocostrizione." Benigni, 1963, pag. 146).

Nella letteratura più recente, non sono state condotte molte sperimentazioni cliniche a conferma dell'attività ipotensiva del Biancospino. La somministrazione di estratto di Biancospino in soggetti con scompenso cardiaco ha migliorato la funzionalità cardiaca e, nei pazienti con valori pressori border line, ha ridotto la pressione sistolica e diastolica in maniera statisticamente significativa, rispettivamente da 160 a 150 mmHg e da 89 a 85 mmHg<sup>30</sup>.

In 36 soggetti con ipertensione moderata, un estratto di Biancospino ha prodotto una riduzione modesta ma statisticamente significativa della pressione diastolica accanto ad una parallela riduzione dell'ansia dopo 10 settimane di trattamento<sup>31</sup>. Un altro studio, infine, ha valutato l'effetto di 1200 mg/die di estratto secco di Biancospino o di un placebo somministrati per 16 settimane a 79 pazienti con diabete di tipo II, dimostrando l'effetto ipotensivo della droga<sup>32</sup>.

**Attività ansiolitica.** È tradizionalmente nota l'azione del Biancospino sul sistema nervoso centrale "su cui agisce come blando sedativo, eliminando così la componente emotiva di certe ipertensioni in individui a temperamento eretistico", nei quali riduce l'emotività, lo stato ipertensivo e migliora la qualità del sonno (Benigni, 1963, pag.146). La tradizione italiana, ad esempio, usa associare al Biancospino altre droghe sedative, come ad esempio Camomilla o Passiflora, per il trattamento di stati ansiosi e/o disturbi gastrointestinali. Anche se non è chiaro il meccanismo d'azione responsabile degli effetti sedativi a livello del sistema nervoso centrale, un ruolo in questo senso potrebbero averlo anche i flavonoidi, in quanto è noto che alcuni di loro, tra cui apigenina e crisina, potrebbero esplicare attività benzodiazepinica con effetti ansiolitici e moderatamente ipnogeni, dal momento che sarebbero in grado di legarsi ai recettori GABAergici sia centrali sia periferici. A tal proposito esistono anche riscontri sperimentali: in uno studio clinico controllato che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di un prodotto a base di estratto secco di Biancospino, estratto secco di Escolzia e magnesio in 264 pazienti con disturbi funzionali da ansia moderata/media (che ricevevano per os il prodotto o un placebo per 3 mesi), si è notato che nel gruppo verum il calo del punteggio della Hamilton anxiety scale era significativamente ( $p < 0,005$ ) maggiore rispetto a quello osservato nei soggetti del gruppo placebo<sup>33</sup>. Anche una sperimentazione clinica multicentrica, controllata con

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA. Promising hypotensive effect of Hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res* 2002 Feb;16(1):48-54.

<sup>32</sup> "... This is **the first randomised controlled trial to demonstrate a hypotensive effect of hawthorn** in patients with diabetes taking medication." (Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, Simpson HC. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2006;56(527):437-43).

<sup>33</sup> Hanus M. et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination

placebo, ha dimostrato che il Biancospino – somministrato insieme a Valeriana, Passiflora, Ballota, Cola e Paullinia (Euphytose®) – risulta efficace in pazienti con disturbi comportamentali con note ansiose<sup>34</sup>.

**Attività ipolipemizzante ed antiaterosclerotica.** L'estratto alcolico di Biancospino previene l'aumento della lipidemia e della colesterolemia in ratti alimentati con una dieta iperlipidemica. L'effetto è maggiormente evidente sulle lipoproteine a bassa (LDL) e bassissima densità (VLDL), ed è accompagnato da una ridotta deposizione di lipidi nei tessuti<sup>35</sup>. L'effetto – che trova conferma in altri studi sperimentali e sembra proprio anche di altri fitocomplessi della stessa famiglia<sup>36</sup> – è largamente descritto nella medicina tradizionale cinese<sup>37,38,39</sup>.

L'attività ipocolesterolemizzante del Biancospino è specifica per le lipoproteine più aterogene (LDL e VLDL), e sembra mediato da una maggiore affinità dei recettori LDL presenti sulla membrana degli epatociti per le lipoproteine. Questa "upregulation" recettoriale porta ad un aumento della internalizzazione e del metabolismo delle LDL e, conseguentemente, ad una riduzione della ipercolesterolemia<sup>40</sup>. Questa attività del Biancospino risulta di particolare importanza, quando si

---

*containing two plant extracts (Crataegus oxyacantha and Eschscholtzia californica) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. Curr Med Res Opin. 20(1):63-71, 2004.*

<sup>34</sup> "Euphytose (EUP) is a combination of six extracts: *Crataegus*, *Ballota*, *Passiflora* and *Valeriana*, which have mild sedative effects, and *Cola* and *Paullinia*, which mainly act as mild stimulants. This multicenter, double-blind, placebo-controlled general practice study was carried out on outpatients with adjustment disorder with anxious mood.... From D7 to D28 there was a statistically significant difference ( $P = 0.042$ ) between the two treatments, **indicating that EUP is better than placebo in the treatment of adjustment disorder with anxious mood.**" (Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. *A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. Fundam Clin Pharmacol 1997; 11:127-32.*)

<sup>35</sup> "Tincture of *Crataegus* (TCR), an alcoholic extract of the berries of *Crataegus oxyacantha*, when administered to rats fed a hyperlipidemic diet (HLD), could prevent the elevation in plasma lipid levels. A significant decrease in lipid deposits in liver and aorta was also observed. Analysis of the plasma lipoprotein profile showed that **TCR produced remarkable reduction in the increased levels of cholesterol, triglycerides and phospholipids in the low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) fractions in hyperlipidemic rats.**" (Shanthy S, Parasakthy K, Deepalakshmi PD, Devaraj SN. *Hypolipidemic activity of tincture of Crataegus in rats. Indian J Biochem Biophys 1994;31: 143-6.*)

<sup>36</sup> La Cour B, Molgaard P, Yi Z. *Traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidaemia. J Ethnopharmacol 1995; 46: 125-9.*

<sup>37</sup> Chen JD, Wu YZ, Tao ZL, Chen ZM, Liu XP. *Hawthorn (shan zha) drink and its lowering effect on blood lipid levels in humans and rats. World Rev Nutr Diet 1995; 77: 147-54.*

<sup>38</sup> Guan Y, Zhao S. *Yishoujiangzhi (de-blood-lipid) tablets in the treatment of hyperlipemia. J Tradit Chin Med 1995; 15: 178-9.*

<sup>39</sup> Chen HB, Jiang JL, Yu L, Gao GY. *Comparisons of pharmacological effect and LD50 among four kinds of Hawthorn fruit. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih 1994, 19: 454-5, 510.*

<sup>40</sup> "Tincture of *Crataegus*, (TCR), is a hypocholesterolemic and antiatherosclerotic drug made from berries of hawthorn, *Crataegus oxyacantha*. Its main constituents are flavonoids, triterpene saponins and a few cardioactive amines. TCR, when administered simultaneously to rats fed an atherogenic diet, significantly increased the binding of <sup>125</sup>I-LDL to the liver plasma membranes, in vitro. Scatchard analysis of the specific binding data revealed that under the influence of TCR treatment the liver membranes bound to a greater number of <sup>125</sup>I-LDL molecules indicating an enhancement in the LDL-receptor activity. TCR was also shown to increase bile acid excretion and to depress hepatic cholesterol synthesis in atherogenic diet fed rats. With

voglia trattare situazioni di moderato scompenso cardiaco nell'anziano (cuore senile) che soffra anche di una iperliproteinemica, e rappresenta un ulteriore vantaggio sulla gran parte dei farmaci inotropi positivi. Somministrato insieme ad altri fitocomplessi, infatti, il Biancospino è risultato attivo nel prevenire la formazione di placche aterosclerotiche in un modello sperimentale di aterosclerosi<sup>41</sup>.

**Tollerabilità.** È stata recentemente pubblicata una review sul profilo di sicurezza delle monopreparazioni a base di Biancospino. Sono state condotte ricerche sistematiche in MEDLINE, EMBASE, AMED, Cochrane Library, UK National Research Register e US ClinicalTrials.gov fino al gennaio 2005, includendo tra i dati anche 18 case report segnalati all'OMS e un campione di riviste mediche e conferenze di rilievo selezionate dagli autori. Sono stati inclusi nella valutazione 24 studi clinici, per un totale di 5577 pazienti. La dose giornaliera e la durata della terapia erano comprese tra 160-1800 mg e 3-24 settimane, rispettivamente. Gli estratti principalmente utilizzati negli studi erano WS 1442 (estratto di Biancospino standardizzato al 18,75% di procianidine oligomeriche) e LI 132 (estratto standardizzato al 2,25% di flavonoidi).

Complessivamente sono stati riportati 166 eventi avversi di entità lieve o moderata, tra cui i più frequenti erano spossatezza e vertigini, complicazioni gastrointestinali, emicrania e palpitazioni. Questi dati sembrano indicare che il Biancospino è ben tollerato, anche se sarebbero necessari altri studi per meglio valutarne la sicurezza specialmente se assunto in concomitanza con altri farmaci<sup>42</sup>. Possibili interazioni farmacologiche possono in effetti manifestarsi associando il Biancospino a

---

these observations in view, **the hypocholesterolemic action of TCR appears to be due to an upregulation of hepatic LDL-receptors resulting in greater influx of plasma cholesterol into the liver.** TCR also prevents the accumulation of cholesterol in the liver by enhancing cholesterol degradation to bile acids and by simultaneously suppressing cholesterol biosynthesis. The various constituents of TCR may act synergistically to bring about the observed effects." (Rajendran S, Deepalakshmi PD, Parasakthy K, Devaraj H, Devaraj SN. Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 1996; 123: 235-41).

<sup>41</sup> "Two groups of cocks were divided into controls and medications. High lipid food was given to both groups. The medications were given mixture of **Hawthorn** and Motherwort. The effect on prevention and treatment of atherosclerosis with the mixture was observed. The results showed that cholesterol,  $\beta$ -lipid protein, triglyceride, blood sugar, whole blood viscosity, plasma viscosity, electrophoresis of red cell and fibrinogen in the medications were statistically lower than that in the controls. The results confirms **the effect of the mixture on the prevention and treatment of atherosclerosis in the pathology section of coronary artery.**" (He G. Effect of the prevention and treatment of atherosclerosis of a mixture of Hawthorn and Motherwort. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1990; 10: 361, 326).

<sup>42</sup> "...Data from 5,577 patients were available for analysis. The daily dose and duration of treatment with hawthorn monopreparations ranged from 160 to 1,800 mg and from 3 to 24 weeks, respectively. (...) Overall, 166 adverse events were reported. **Most of these adverse events were, in general, mild to moderate** (...). The most frequent adverse events were dizziness/vertigo (n = 15), gastrointestinal complaints (n = 24), headache (n = 9), migraine (n = 8) and palpitation (n = 11). The WHO spontaneous reporting scheme received 18 case reports. In the identified trials, the most frequent adverse events were dizziness (n = 6), nausea (n = 5), fall (n = 2), gastrointestinal haemorrhage (n = 2), circulation failure (n = 2) and erythematous rash (n = 2). There were no reports of drug interactions. In conclusion, **all data reviewed in this article seem to indicate that hawthorn is well tolerated even if some severe adverse events were reported**; this suggests that further studies are needed to better assess the safety of hawthorn-containing preparations. Moreover, the unsupervised use of this drug can be associated with problems, especially if given with concomitant medications." (Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29(6):523-35).

farmaci antipertensivi, antianginosi, inotropi<sup>43</sup> ed antiaritmici<sup>44,45</sup>.



---

<sup>43</sup> Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, Aaronson KD, Bleske BE. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol*. 2003 Jun;43(6):637-42.

<sup>44</sup> Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59: 417-22.

<sup>45</sup> "Hawthorn medicinal extract has long been a favored herbal remedy in Europe. The active components of this slow-acting cardiotoxic agent are thought to be flavonoids and oligomeric procyanidins. The most studied hawthorn extracts are WS 1442 and LI 132. Reviews of placebo- controlled trials have reported both subjective and objective improvement in patients with mild forms of heart failure (New York Heart Association classes I through III). Other studies of hawthorn in patients with heart failure have revealed improvement in clinical symptoms, pressure-heart rate product, left ventricular ejection fraction, and patients' subjective sense of well-being. However, there is no evidence of a notable reduction in mortality or sudden death. Hawthorn is well tolerated; the most common adverse effects are vertigo and dizziness. **Theoretic interactions exist with antiarrhythmics, antihypertensives, digoxin, and antihyperlipidemic agents.**" (Dahmer S, Scott E. *Health effects of hawthorn*. *Am Fam Physician*. 2010 Feb 15;81(4):465-8).