

VARNOST UPORABE GLOGA (*CRATAEGUS SPP.*) PRI BOLEZNIH SRČNO-ŽILNEGA SISTEMA

SAFETY OF HAWTHORN (*CRATAEGUS SPP.*) USE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

AVTORICA / AUTHOR:
dr. Mateja Lobe Prebil, dr. vet. med.

Fitosan d. o. o., Liminjanska 94e, 6320 Portorož

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matejaprebil@gmail.com

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija navaja srčno-žilne bolezni kot glavni vzrok smrti na svetu (1). Glog ima obsežno

POVZETEK

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši vzrok smrti na svetu. Glog ima obsežno zgodovino medicinske uporabe, najpogosteje za zdravljenje bolezni srca. Danes ga uporabljamo za zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja, in sicer kot dodatno terapijo. Slednje je utemeljeno tudi s precej obsežno klinično dokumentacijo, kar podajamo v tem strokovnem članku. Obstajajo številne domnevne interakcije med glogom in kemijsko definiranimi zdravili, ki niso ustrezno utemeljene. Glog ima velik terapevtski indeks, njegova uporaba pa redke neželene učinke, zato je tveganje ob njegovi pravilni uporabi razmeroma majhno.

KLJUČNE BESEDE:

glog, učinkovitost, varnost

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. Hawthorn has an extensive history of medicinal use and it was most frequently used for treating cardiac diseases. Today it is mainly used for congestive heart failure as an add-on therapy. The latter is justified with extensive clinical documentation and this is the focus of the present article. Many theoretical interactions between hawthorn and chemically defined medicines have been postulated, but they are not adequately substantiated. Hawthorn has a high therapeutic index, and its use has rare side effects, therefore, the risk with its use is minimal.

KEY WORDS:

efficacy, hawthorn, safety

zgodovino medicinske uporabe v številnih državah (2). Najpogosteje so ga uporabljali za zdravljenje bolezni srca (3). Danes glog uporabljamo predvsem kot dodatno terapijo za kongestivno srčno popuščanje (4) in tudi v primerih angine pektoris, ateroskleroze in pri aritmijah (5). Evropska agencija za zdravila (EMA) navaja zgolj dve indikaciji gloga v skladu z njegovo tradicionalno rabo: 1) lajšanje simptomov prehodnih težav s srcem, povezanih z živčnostjo (npr. palpitacije, dodatni srčni utripi zaradi blage anksioznosti), po izključitvi drugih resnejših bolezni s strani zdravnika in 2) lajšanje blagih simptomov mentalnega stresa in kot pomoč pri spanju (6).



2 OPIS GLOGA

Glog ali beli trn je rastlina iz družine rožnic (Rosaceae) z okrog 200 vrstami, ki uspevajo v severnem zmernem pasu (7). Pri nas rastoči vrsti sta enovrati glog (*Crataegus monogyna* Jacq.) in navadni glog (*Crataegus laevigata* (Pois) DC. yn. *Crataegus oxycantha* L.). Vrsti sta si precej podobni, ločimo ju lahko po tem, da ima enovrati glog globoke zareze v pernato deljenih listih, navadni pa ima cele ali pernato deljene liste s plitvimi zarezami. Enovrati glog je 2–5 m visok košat grm ali do 10 m visoko drevo z ostrimi trni, ima v češuljasta socvetja združene majhne, dišeče, bele cvetove, v cvetu pestič z enim vratom, drobni, temno rdeči plodovi pa vsebujejo eno seme ali koščico. Navadni glog ima cvetove z več vratovi pestiča in plodove z več semeni. Obe vrsti rasteta v svetlih gozdovih, na gozdnih obronkih in v živih mejah po vsej Evropi, pogosto v združbi s šipkom, krhliko in črnim trnom. Omenjeni vrsti uporabljamo v zdravilne namene. Rastlinski drogi predstavljajo listi oz. posušene vejice s cvetovi (*Crataegi folium cum flore*) in plodovi (*Crataegi fructus*) (8).



Slika 1: Listi in cvetovi navadnega gloga (*Crataegus laevigata*) (9).
Figure 1: Leaves and flowers of hawthorn (*Crataegus laevigata*) (9).

3 DELOVANJE

Raziskave *in vitro* in raziskave na živalih so pokazale naslednje aktivnosti izvlečkov listov in cvetov gloga: pozitivno inotropno, antiaritmčno, periferno in koronarno vazodilatatorno, protivnetno in antioksidativno delovanje (10). Ščitijo žilni endotel in miokard pred poškodbo z ishemijo (11) ter stabilizirajo srčni ritem (12). Plodovi delujejo antioksidativno (13).

4 UČINKOVINE, ODMEREK IN TRAJANJE JEMANJA

V listih, cvetovih in plodovih gloga najdemo amine, flavonole (kemferol, kvercetin, rutin) in flavone (apigenin, luteolin), rutin, hiperozid, glikozide viteksina, glikozide orientina, procianidine, tanine (proantocianidine), cianogene glikozide in saponine. Standardizirani listi in cvetovi morajo vsebovati okrog 1 % flavonoidov in 1 do 3 % oligomernih procianidinov. V plodovih je vsebnost flavonoidov precej nižja (le 0,1 %). Priporočeni odmerki nekdanje nemške Komisije E so 160 do 900 mg izvlečka dnevno. Glog je potrebno jemati vsaj štiri tedne, da nastopijo učinki (12).

Z vidika varne uporabe se moramo zavedati, da v skladu z monografijo EMA (6) pripravki z izvlečki gloga sodijo v kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in so namenjeni samozdravljenju, pri čemer je ključnega pomena, da z zdravniško obravnavo izključimo hujše bolezni. Za varno in učinkovito uporabo je pomembno tudi razlikovanje med zdravili in prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo izvlečke gloga.

5 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Četudi je dolgo veljalo, da pripravkov gloga ne smemo kombinirati z zdravili za sočasno zdravljenje drugih srčno-žilnih bolezni, npr. hipertenzije in hipotenzije, iz kliničnih raziskav in spontanega poročanja o neželenih učinkih ni razvidnih pomembnejših interakcij z zdravili ali kontrain-

dikacij (4). Raziskava na osmih zdravih prostovoljcih je pokazala, da izvleček listov in cvetov gloga ne spremeni farmakokinetičnih parametrov digoksina, ter nakazuje na to, da lahko glog in digoksin varno uporabljamo hkrati (14). Predpostavljali so tudi, da naj bi vazodilatatorni učinki izvlečka gloga povzročali zaplete ob hkratni uporabi z drugimi vazodilatatornimi sredstvi, kot naj bi tudi inotropni učinek vplival na hipotenzivni učinek zaviralcev receptorjev beta. Vendar za to ni bilo nobenih poročanj neželenih učinkov. V večini kasneje navedenih kliničnih raziskav so glog dodali k standardnemu zdravljenju (15, 16, 20, 23–25, 27, 28).

6 NEŽELENI UČINKI

V preglednem delu Daniele in sod. (4) so ovrednotili podatke o varnosti iz izbranih kliničnih raziskav in poročil na ljudeh, objavljenih do januarja 2005. Vključitvenim kriterijem je zadoščalo 24 kliničnih raziskav, od teh pa so analizirali podatke 5577 bolnikov. Vključili so le monopreparate izvlečka gloga – najpogosteje standardizirane izvlečke listov in cvetov. Večina od 166 poročenih neželenih učinkov je bila blagih do zmernih, osem pa hujših. Najpogostejši neželeni učinki so bili omotičnost/vrtoglavica, gastrointestinalne težave, glavobol, migrena in palpitacija. Rezultati te raziskave nakazujejo, da so pripravki izvlečka listov in cvetov gloga dobro prenosljivi. Raziskovalci v zaključku pozivajo k nadaljnjim raziskavam vrednotenja varnosti uporabe ter opozarjajo, da lahko zdravljenje brez zdravniškega nadzora, zlasti pri sočasni uporabi drugih zdravil, vodi do zapletov.

Prav tako je zdravljenje z izvlečkom plodov gloga dobro prenašalo 143 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje II (lestvica NYHA) (15).

Tauchert je v klinični raziskavi uporabil odmerek 1800 mg izvlečka listov in cvetov gloga na dan, ki je v primerjavi z nižjim odmerkom (900 mg) povzročil večjo učinkovitost in manj neželenih učinkov (16).

Raziskave na živalih, v katerih so uporabljali do 100-krat večje odmerke od terapevtskih, niso pokazale toksičnosti (1). Podatkov o škodljivem delovanju gloga na plod ni (4). Monografija EMA ne priporoča uporabe med nosečnostjo in dojenjem zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti v teh obdobjih. Kot kontraindikacijo navaja EMA le preobčutljivost na zdravilne učinkovine (6).

7 KLINIČNE RAZISKAVE

Glog ima obsežno klinično dokumentacijo, kar med zdravilnimi rastlinami ni zelo pogosto (12). Pregledi kliničnih raziskav poročajo o izboljšanju srčnega popuščanja različnih stopenj I–III po lestvici NYHA, hipertenzije in hiperlipidemije (17). Največ kliničnih raziskav, kot jih navajamo tudi v nadaljevanju, so opravili na bolnikih s srčnim popuščanjem. Najpogosteje uporabljena sta bila dva standardizirana izvlečka listov in cvetov gloga, z 18,75 % oligomernih procianidinov in 2,25 % flavonoidov (18), vendar je tudi izvleček svežih plodov gloga pokazal ugodno delovanje (19).

Učinek gloga na holesterol so preizkušali na 49 bolnikih s sladkorno boleznijo in kronično koronarno boleznijo srca. V raziskavi so osebe prejemale izvleček iz listov in cvetov gloga ali placebo poleg standardne terapije. V skupini, zdravljeni z izvlečkom gloga, je holesterol LDL upadel v primerjavi s placebom, vendar razlika po šestih mesecih ni bila statistično značilna (20).

V pregledu znanstvenih del, objavljenih do junija 2006, so raziskovalci vključili randomizirane, dvojno slepe in s placebom nadzorovane klinične raziskave (21). 14 raziskav z monopreparati izvlečka listov in cvetov gloga je zadoščalo vključitvenim kriterijem. V večini je bil izvleček gloga dodan h konvencionalnemu zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem stopenj I, II in III po lestvici NYHA. Podatke za metaanalizo so dobili od 855 bolnikov iz 10 raziskav. V skupini, ki je prejemala izvleček gloga, je bila obremenitvena zmogljivost boljša v primerjavi s placebom, izboljšali pa so se tudi simptomi, kot so dispneja in utrujenost, ter dvojni produkt (produkt sistoličnega krvnega tlaka in srčnega utripa/100). Poročani neželeni učinki so bili redki, blagi in prehodni.

Antihipertenzivni učinek izvlečka listov in cvetov gloga vrste *Crataegus curvisepala* Lind. so dokazali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi (22). 92 moških in žensk, starih 40 do 60 let, je prejemalo izvleček v odmerku 20 kapljic ali placebo trikrat na dan štiri mesece. 20 kapljic je bilo enakovrednih 0,9–1 mg flavonoidov, izraženih kot hiperoxid. Krvni tlak so merili vsak mesec. Analiza rezultatov je pokazala značilen upad sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, in sicer po treh mesecih.

Raziskava SPICE iz leta 2008 je prva velika raziskava o učinku gloga na umrljivost bolnikov s srčnim popuščanja



njem. Vključili so 2681 bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem stopenj II in III po lestvici NYHA. Dnevni odmerek izvlečka (900 mg) ali placebo so prejeli kot dodatek k standardnemu zdravljenju. Četudi izvleček gloga ni statistično značilno vplival na primarni cilj (čas do prvega srčnega dogodka), je dvoletna raziskava pokazala, da lahko pri bolnikih z manj kompromitirano levo ventrikularno iztisno frakcijo zmanjša pojavnost nenadne srčne smrti. Neželeni učinki so bili primerljivi v obeh skupinah (23).

Učinkovitost izvlečka listov in cvetov gloga so proučevali tudi v raziskavi na 136 bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA. Po dvotedenskem obdobju, ko bolniki niso prejeli ničesar, so nadaljnjih osem tednov prejeli izvleček ali placebo. V zdravljeni skupini je prišlo do statistično značilnega izboljšanja delovanja srca, medtem ko se je stanje placebo skupine progresivno slabšalo. Simptomi, kot so zmanjšana sposobnost vadbe, pomanjkanje sape, edem okrog gležnjev, in kakovost življenja, še zlasti dobro mentalno počutje, so se v zdravljeni skupini izboljšali v primerjavi s placebo skupino. Bolniki so terapijo z glogom zelo dobro prenašali (24).

Tudi z uporabo manjšega odmerka izvlečka gloga, tj. 600 mg na dan, so v raziskavi na 78 osebah s kroničnim srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA potrdili učinkovitost gloga v zdravljeni skupini (25).

V raziskavi na 30 bolnikih s srčnim popuščanjem stopnje III po lestvici NYHA, ki so prejeli 900 mg izvlečka listov in cvetov dnevno, so potrdili ugodne učinke in varnost. Zdravljena skupina je pokazala statistično izboljšanje v primerjavi s placebom v večini proučevanih izidov: sprememba dvojnega produkta med kolesarsko ergometrijo, subjektivno ocenjeno izboljšanje tegob in sposobnost vadbe (26).

Medtem ko je večina v tem članku omenjenih kliničnih raziskav randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih, je naslednja opazovalna. Na več centrih so 24 tednov spremljali 1011 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA, ki so dnevno prejeli 900 mg izvlečka listov in cvetov gloga. Med raziskavo in po njej je prišlo do pomembnih izboljšanj kliničnih simptomov, kot so utrujenost, palpitacija, dispneja v povezavi z vadbo, edem v predelu gležnjev in nokturija. Izvleček je vplival tudi na znižanje krvnega tlaka, povečanje obremenitvene zmogljivosti, zmanjšanje dvojnega produkta, povečanje iztisne frakcije, stabiliziranje srčnega utripa in izboljšanje miokardne perfuzije. Skoraj dve tretjini bolnikov sta se ob koncu raziskave počutili bolje ali mnogo bolje. Več kot tri četrtine zdravnikov je poročalo o dobri ali zelo

dobri učinkovitosti in kar 98,7 % o dobri ali zelo dobri prenosljivosti terapije (27).

Kohortna raziskava z 952 vključenimi bolniki s stopnjo II srčnega popuščanja je odkrila, da so bili po dveh letih glavni simptomi srčnega popuščanja značilno manj izraženi v kohorti, ki je prejela izvleček listov in cvetov gloga, v primerjavi s primerjalno kohorto, čeprav so bolniki v kohorti izvlečka z glogom prejeli bistveno manj sinteznih zdravil kot bolniki v primerjalni skupini (28).

Ko so učinek izvlečka listov in cvetov gloga primerjali z učinkom kaptoprila pri 132 ljudeh, sta imeli obe skupini izboljšano obremenitveno zmogljivost in zmanjšano pogostost simptomov srčnega popuščanja (29).

Raziskovalci so leta 2011 analizirali zbrane podatke kliničnih raziskav, da bi ugotovili, ali je učinek kvantificiranega izvlečka gloga odvisen od izhodiščne stopnje bolezni. Največja obremenitvena zmogljivost, sprememba dvojnega produkta in izboljšanje značilnih simptomov so bili odvisni od izhodiščne stopnje, obseg izboljšanja leve iztisne ventrikularne frakcije pa ne (30).

V naslednji raziskavi (16) so 900 in 1800 mg izvlečka listov in cvetov gloga ali placebo dodali k diuretičnemu zdravljenju 209 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III po lestvici NYHA. Osebe so zdravili 16 tednov. Ob koncu raziskave je terapija z višjim dnevnim odmerkom izvlečka omogočila statistično značilno povečanje zmogljivosti obremenitve v primerjavi z nižjim odmerkom in placebom. Večje zmanjšanje značilnih simptomov srčnega popuščanja je bilo statistično značilno v skupini, zdravljeni z obema odmerkoma izvlečkov, v primerjavi s placebom, razlika je bila še bolj v prid osebam, ki so prejemale višji odmerek izvlečka. Učinkovitost in prenosljivost sta bili v skupini z višjim odmerkom izvlečka najboljši.

8 SKLEP

Glog ima obsežno zgodovino medicinske uporabe za zdravljenje bolezni srca. V našem prostoru je njegova uporaba omejena, k čemur prispeva tudi nepoznavanje izsledkov kliničnih raziskav, ki niso potrdile domnevnih interakcij s kemijsko definiranimi zdravili. Glog je varna rastlina s številnimi dokazi uporabe v zdravljenju srčno-žilnih bolezni, predvsem kot dodatna terapija. Kot kontraindikacija navaja EMA le preobčutljivost na zdravilne učinkovine.

9 LITERATURA

1. Tassell MC, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Rev.* 2020 Jan-Jun;4 (7):32-41.
2. Wu M, Liu L, Xing Y, Yang S, Li H, Cao Y. Roles and Mechanisms of Hawthorn and Its Extracts on Atherosclerosis: A Review. *Front Pharmacol.* 2020 Feb;11:118.
3. Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of *Crataegus* Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *Am J Cardiovasc Drug.* 2018 Feb;18(1):25-36.
4. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. *Drugs Saf.* 2006 Feb;29(6):523-35.
5. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus Oxyacantha* L. (Hawthorn) - A Cardiotonic Herb. *Curr Med Chem* 2018 Jan; 25(37):4854-4865.
6. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore, Final. . https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf.
7. Praprotnik N. Rastline. Zbirka: Tematski leksikoni. Učila international, založba, d.o.o. Tržič; 2008. 87p.
8. Prijatelj N. Farmakognozija. Rastlinske droge. 1st ed. DZS, založništvo in trgovina, d.d.; 2003. 55p.
9. Arhiv Soria Natural.
10. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. Survival and prognosis: investigation of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) - rationale, study design and study protocol. *Eur J Heart Fail.* 2000 Dec;2(4):431-7.
11. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. [In Vitro and in Vivo Studies on the Cardioprotective Action of Oligomeric Procyanidins in a *Crataegus* Extract of Leaves and Blooms]. *Arzneimittelforschung.* 1997 Jul;47(7):821-5.
12. Kreft S, Kočevar Glavač N, Stojilkovski K et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. 378-383p.
13. Guo C, Yang J, Wei J, Li Y, Xu J, Jiang Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research.* 2003 Dec;23(12):1719-1726.
14. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol.* 2003 Jun;43(6):637-42.
15. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine.* 2003;10(5):363-9.
16. Tauchert M. Efficacy and safety of *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 May; 143(5):910-5.
17. Wang J, Xiong X, Feng B. Effect of *Crataegus* Usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013 Dec;2013:149363.
18. Zorniak M, Szydło B, Krzeminski TF. *Crataegus* special extract ws 1442: Up-to-date review of experimental and clinical experiences. *Journal of physiology and pharmacology.* 2017 Aug;68(4):521-526.
19. Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, Mitrovic V, Schmidt T, Wolf GK. [Actions of standardized extracts of *Crataegus* berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure]. *Arzneimittelforschung.* 2001 Oct;51(10):793-8.
20. Dall'i E, Colomer E, Tormos MC, Cosin-Sales J, Milara J, Esteban E, et al. *Crataegus laevigata* decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2011 Jun;18(8-9):769-75.
21. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane database Syst Rev.* 2008 Jan;23(1).
22. Asgary S, Naderi GH, Sadeghi M, Kelishadi R, Amiri M. Antihypertensive effect of Iranian *Crataegus curvisepala* Lind.: a randomized, double-blind study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(5-6):221-5.
23. Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz, Gaus W, Tendera M. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008 Dec;10(12):1255-63.
24. Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, et al. [*Crataegus* Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II)]. *Fortschr Med-* 1996 Aug;114(24):291-6.
25. Schmidt U, Kuhn M, Ploch W, Huebner WD. Efficacy of the Hawthorn (*Crataegus*) preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine.* 1994 Jun;1(1):17-24.
26. Leuchtgens H. [*Crataegus* Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study]. *Fortschr Med.* 1993 Jul;111(20-21):352-4.
27. Tauchert M1, Gildor A, Lipinski J. [High-dose *Crataegus* extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure]. *Herz.* 1999 Oct;24(6):465-74.
28. 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.* 2004 Sept; 11(1):36-39.
29. Tauchert M, Ploch M, Huebner WB. Effectiveness of the hawthorn extract LI 132 compared with the ACE inhibitor Captopril. Multicentre double-blind study with 132 NYHA stage II heart. *Muenchener Medizinische Wochenschrift.* 1994;136:27-33.
30. Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M. Baseline severity but not gender modulates quantified *Crataegus* extract effects in early heart failure - A pooled analysis of clinical trials; *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology.* 2011 Nov;18(14):1214-9.

