

PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES VASCULARES. III.

María Emilia Carretero Accame

En este artículo, el tercero dedicado a plantas medicinales con actividad sobre el territorio venoso y por tanto, de utilidad en el tratamiento de las manifestaciones más frecuentes de la insuficiencia venosa como son piernas cansadas, varices y/o hemorroides, abordamos el estudio de una especie vegetal conocida con el nombre vulgar de centella o hidrocotile y cuya actividad se debe también a la presencia de saponósidos (como ocurre con el castaño de Indias o el rusco). Se incluyen también plantas eficaces en alteraciones vasculares cuyos principios activos son compuestos de naturaleza fenólica como es el hamamelis planta rica en taninos, el meliloto, que contiene principalmente cumarinas o la vid roja, con un elevado contenido de antocianos.

CENTELLA (Hidrocotile)

Centella asiatica (L.) Urban, (sinónimo *Hydrocotyle asiatica*) perteneciente a la familia



Apiaceae, es una planta medicinal conocida y empleada en terapéutica desde la antigüedad en el sudeste asiático y en la India. Se encuentra además en China, Japón, Madagascar, África del Sur, América del Sur, Méjico y Australia.

Esta especie está recogida en numerosas farmacopeas y obras oficiales. Entre ellas, la Real Farmacopea española (RFE) define: “la centella está

constituida por las partes aéreas fragmentadas y desecadas de *Centella asiatica* (L.) Urban. Contiene no menos del 6,0 % de derivados triterpénicos totales, expresados en asiaticósido ($C_{48}H_{78}O_{19}$; M_r 959,15), calculado respecto a la droga seca”.

La planta es herbácea, perenne, con hojas, según la RFE, “alternas, reniformes u orbiculares u oblongo-elípticas, palmatinervas, generalmente con siete nervaduras y margen crenulado”. Presentan un peciolo largo, de longitud de cinco a diez veces mayor que la del limbo, incluso a veces aún más. Las flores, de tamaño muy pequeño, están dispuestas en umbela. Los frutos son diaquenios muy comprimidos. Para fines medicinales se utiliza toda la parte aérea.

Contiene como principios activos saponinas triterpénicas pentacíclicas en proporción variable (1-8 %), especialmente asiaticósido y madecasósido, ésteres del ácido asiático y madecásico respectivamente, con un trisacárido constituido por una molécula de ramosa y dos glucosas. No se trata por tanto de heterósidos ya que la unión entre genina y azúcar es de tipo éster y no a través del grupo OH reductor del azúcar. Se encuentran además en la droga azúcares, flavonoides, taninos, fitosteroles y una pequeña cantidad de aceite esencial.

La medicina ayurvédica ha utilizado la centella para tratar afecciones de la piel, como coadyuvante en lesiones leprosas, en casos de asma, anemia, hipertensión, en trastornos del sistema nervioso como epilepsia o problemas de ansiedad, etc., aunque parece ser que su empleo es conocido desde mucho antes. La medicina tradicional de diversos países contempla multitud de enfermedades en las que estaría indicado el uso de esta droga. En la actualidad se emplea principalmente en el tratamiento de trastornos venosos crónicos y en afecciones de la piel, principalmente problemas relacionados con la curación de heridas.

Se han llevado a cabo numerosos ensayos farmacológicos, tanto *in vivo* como *in vitro*, y clínicos, algunos con criterios científicos muy serios que han demostrado la eficacia de la centella y de alguno de sus principios activos en el tratamiento de la insuficiencia venosa. También se ha comprobado su eficacia en otros aspectos como cicatrización de heridas, protección y curación de úlceras gastrointestinales, infecciones microbianas o virales, etc.

Comentaremos con más detalle únicamente alguno de los ensayos referidos a la actividad venosa (IVC, hipertensión venosa, síndrome posttrombótico y venas varicosas). Así por ejemplo, un estudio clínico multicéntrico, doble ciego frente a placebo, sobre 94 pacientes de entre 20 y 80 años de edad, que padecían de insuficiencia venosa de los miembros inferiores. Los pacientes recibieron durante un periodo de dos meses, un extracto valorado de centella a dosis de 120 mg/día, de 60 mg/día o placebo. Se observó una mejoría significativa, en los pacientes tratados con el extracto en lo referente a pesadez de los miembros y edema así como en la evaluación del estado general. No hubo diferencias significativas entre las dos dosis de extracto, pero sí una relación dosis-efecto. La distensión venosa, medida mediante pletismografía, mejoró en los grupos tratados con extracto y empeoró en el grupo tratado con placebo. En cuanto a los efectos adversos únicamente hubo un caso de alergia, otro de náuseas y dolor de estómago y otro de déficit neurológico.

Se han estudiado también los efectos de la fracción triterpénica total aislada de *Centella asiática* sobre los niveles séricos de ácidos urónicos y enzimas lisosomales implicados en el metabolismo mucopolisacárido (beta-glucuronidasa, beta-N-acetilglucosaminidasa, arilsulfatasa) en pacientes con venas varicosas. Se administraron 60 mg/día del extracto, durante un periodo de tres meses. Los niveles evaluados fueron disminuyendo progresivamente siendo al final del tratamiento significativamente muy inferiores a los niveles basales. Esto indica, aunque de forma indirecta, un efecto regulador de la droga sobre el metabolismo del tejido conectivo de la pared vascular.

Un estudio doble ciego controlado frente a placebo sobre 62 sujetos (52 pacientes con hipertensión venosa y 10 personas sanas), demostró que el extracto de centella que contiene la fracción triterpénica total, es capaz de reducir a las cuatro semanas de tratamiento, la permeabilidad capilar y el contorno del tobillo, de manera dosis-dependiente. Con respecto al grupo placebo la mejoría fue también significativa.

Recientemente se ha estudiado (en ratas) el efecto inhibitorio de la trombosis de diversos constituyentes aislados de *C. asiatica*. Los compuestos en estudio han sido ácidos fenólicos, flavonoides y asiaticósido. El extracto metanólico de la droga mostró una marcada actividad antitrombótica, pero únicamente el ácido 3,5 dicafeilquinico aislado ha presentado efecto antitrombótico y efecto inhibitorio de la coagulación. La centella promueve la circulación de la sangre al eliminar el estasis sanguíneo.

C. asiatica puede ser también eficaz en la prevención de la sintomatología asociada a largos trayectos en avión, conocida como "síndrome de la clase turista", que pueden ir desde simples inflamaciones en los miembros inferiores hasta la formación de coágulos sanguíneos peligrosos. Un ensayo con 66 pasajeros que viajaban en clase turista durante

3-12 horas, mostró mejorías significativas en la microcirculación después de la administración de 60 mg de fracción triterpénica total de centella, dos días antes del vuelo, el mismo día y un día después. Los pasajeros presentaron valores próximos a los normales en lo referente a edema e inflamación de los tobillos.

En cuanto a la actividad de la centella en problemas relacionados con la piel, se han efectuado numerosos ensayos en animal *in vivo* y con fibroblastos humanos. Los extractos de la droga y los principios activos aislados (fundamentalmente asiaticósido) aceleran la curación de las heridas ya que estimulan la síntesis de colágeno tipo I, promueven la proliferación de fibroblastos e incrementan el contenido de fibrina intracelular. La centella actúa en la fase proliferativa de la reparación de los tejidos. El asiaticósido promueve la angiogénesis tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que contribuye a su actividad.

Por otra parte, incrementa la inducción de los niveles de antioxidantes que también intervienen en los procesos curativos de las heridas.

Existen algunas publicaciones que demuestran el efecto ansiolítico y sedante atribuido a la droga por la medicina ayurvédica. Estos efectos pueden atribuirse a que la centella produce un aumento de los niveles cerebrales de GABA.

Se emplean distintas formas farmacéuticas para vía oral, tópica, y algunas formas de administración parenteral. La dosis diaria recomendada para un adulto es de entre 60 y 120 mg de extracto estandarizado en asiaticósido, ácido asiático y ácido madecásico. Si se trata de droga se debe administrar ente 0,5 y 6 g/día y de 10 a 20 ml de tintura (1:5).

En general, la centella es una droga bien tolerada aunque se han descrito algunos casos de dermatitis de contacto tras su aplicación por vía tópica. Raramente puede ocasionar molestias gástricas y náuseas. Puede originar dolor o sensación de quemazón al administrarse por vía intramuscular.

La droga está indicada en el tratamiento de las manifestaciones de la insuficiencia venosa como piernas pesadas o hemorroides, prevención de problemas circulatorios en vuelos y en afecciones de la piel como cicatrizante en heridas postraumáticas y postoperatorias, úlceras, excoriaciones, quemaduras, etc. y prevención de la formación de cicatrices hipertróficas y queloides. Se ha utilizado también en el tratamiento de la lepra. Hay publicado algún trabajo que demuestra el efecto beneficioso en las estrías en el embarazo y en celulitis.



HAMAMELIS

El hamamelis es un arbusto de porte elevado que recuerda a los avellanos. Es originario de los bosques húmedos del este de América del Norte, (Canadá y Estados Unidos). Posee hojas ligeramente coriáceas pero flexibles, ovadas, cortamente pecioladas, con la base asimétrica y el ápice generalmente agudo, con los bordes del limbo crenados y de color verde oscuro en la cara superior y verde gris claro brillante en la inferior. Florece en otoño siendo sus flores pequeñas y de color amarillo.

La RFE recoge como oficial la hoja de hamamelis definiéndola como “hoja desecada, entera o cortada, de *Hamamelis virginiana* L. Contiene no menos del 3 % de

taninos, expresados como pirogalol ($C_6H_6O_3$; M_r 126,1), calculado respecto a la droga desecada". Por su parte la Comisión E alemana y la OMS, incluyen las monografías de la hoja y corteza del tronco y ramas, mientras que ESCOP añade a las dos anteriores, la monografía del agua de hamamelis.

Las hojas de hamamelis contienen un elevado porcentaje de taninos, tanto hidrolizables como mayoritariamente condensados: galotaninos (hamamelitanino: 2',5-di-*O*-galoil hamamelosa) y proantocianidinas, respectivamente. Presentan además ácidos fenólicos libres, entre ellos ácido gálico, flavonoides y aceite esencial. Las cortezas contienen mayor proporción de taninos, principalmente hamamelitanino.

Tradicionalmente el hamamelis se emplea por sus propiedades astringentes y antiinflamatorias, pero también por su actividad protectora venosa, vasoconstrictora tópica y antiséptica. Presenta además actividad antiviral, antioxidante y captadora de radicales libres.

El extracto de hamamelis es capaz de inhibir *in vivo* algunos enzimas que contribuyen a la degradación del tejido conectivo. Cuando se incrementa la actividad de estas enzimas, la integridad vascular se ve comprometida.

La actividad antiinflamatoria se ha demostrado en diferentes ensayos. Algunas proantocianidinas aisladas del hamamelis han sido capaces de inhibir mediadores implicados en los procesos inflamatorios como los derivados de la cascada del ácido araquidónico y el factor de activación plaquetario (PAF). El hamamelitanino y las proantocianidinas son inhibidores potentes de la 5-LOX. El hamamelitanino, además de antioxidante es inhibidor del factor TNF-alfa sin alterar la adhesividad endotelial.

El hamamelis es eficaz en la inflamación producida por la radiación UV, radiación que induce la muerte celular. Así se ha comprobado por ejemplo en un ensayo clínico sobre 30 voluntarios sanos, con eritema inducido por exposición a la luz UVB, tras la administración de una loción de hamamelis. Sin embargo, en otro ensayo aleatorizado, doble ciego, efectuado durante 14 días sobre 72 pacientes con eccema atópico moderado, los resultados no fueron satisfactorios, observándose una eficacia antiinflamatoria inferior a la de hidrocortisona y muy semejante a la del vehículo utilizado.

Respecto a la actividad en casos de hemorroides existen algunas publicaciones que demuestran su eficacia. Un ensayo doble ciego sobre 90 pacientes con hemorroides de primer grado, permitió observar una importante mejoría sobre cuatro parámetros: prurito, sangrado, sensación de quemazón y dolor. El efecto del ungüento con extracto fluido de corteza de hamamelis (3 %) y galato básico de bismuto, se comparó con dos preparados, uno que contenía ácido metacresolsulfónico y formaldehído y otro con acetónido de fluocinolona. Los tres tratamientos fueron muy eficaces, sin diferencias significativas entre los tres grupos.

Se emplea por vía oral y tópica. ESCOP recomienda para adultos y por vía oral una dosis diaria de 2-3 g de hojas o de cortezas en infusión o, 2-4 ml de extracto líquido de hojas (1:1, etanol al 45 %), tres veces al día. Por vía tópica recomienda preparaciones semisólidas o líquidas de extractos que contengan entre un 5 y un 10 % de hoja o entre un 20 y un 30 % de corteza, o bien, decocciones de 5-10 g de las drogas en 250 ml de agua, aplicado como compresas o lavados. La hoja se puede administrar también como supositorios que contengan 200 mg de extracto seco, 1-2 al día o, en forma de ungüento con un 10 % de extracto líquido. Por su parte la corteza se puede emplear en enjuagues bucales como decocción (2-10 g) o tintura (2-4 ml diluidos, tres veces al día).

Aunque es una droga muy bien tolerada y se considera atóxica, como norma general, no debe ser empleada por embarazadas ni durante el periodo de lactancia, sin vigilancia médica. Los taninos pueden irritar la mucosa gástrica.

El hamamelis está indicado en el tratamiento de trastornos venosos como varices y procesos hemorroidales; asimismo se utiliza como hemostático tópico, en lesiones cutáneas leves e inflamaciones locales agudas de piel y mucosas. Se emplea también en diversos tipos de dermatitis. Está indicado además en el tratamiento sintomático a corto plazo de diarreas. En algunas de estas indicaciones, su actividad bacteriostática es un beneficio añadido. En ocasiones se emplea en conjuntivitis e irritaciones oculares y en enjuagues de la cavidad bucal.

ESCOP indica el uso tópico de agua destilada de hamamelis (“destilado claro, incoloro preparado a partir de ramitas inactivas recientemente cortadas y parcialmente desecadas de *Hamamelis virginiana* L.”, por tanto desprovisto de taninos) en contusiones, quemaduras solares, irritación de la piel, picaduras de insectos, hemorroides externas e inflamaciones menores de piel y mucosas.

VID ROJA

Este término se aplica a las hojas procedentes de viñas de uva negra y pulpa roja (*Vitis vinifera* L. var. *tinctorea*, familia Vitaceae), que en otoño se enrojecen debido a la presencia de una concentración elevada de antocianósidos, principalmente *O*-glucósidos del cianidol y del peonidol. Contiene además otros muchos compuestos fenólicos como glucósidos de flavonoles, ácidos fenólicos (monocafeiltartárico, clorogénico, ...), taninos hidrolizables y proantocianidinas.

En algunas ocasiones se emplean las semillas y el aceite obtenido de las mismas, rico en ácidos grasos insaturados.

Incluida en alguna farmacopea, tradicionalmente se ha utilizado en el tratamiento de procesos relacionados con la fragilidad capilar cutánea (equimosis, petequias, ...) y manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa (dolor y pesadez de piernas). También en el tratamiento de la sintomatología hemorroidal.

Ensayos farmacológicos han demostrado que esta droga tiene actividad antiinflamatoria, antioxidante y vasoprotectora (angioprotectora).

Diversos ensayos clínicos con un número aproximado de 400 pacientes, indican su eficacia para mejorar la sintomatología de la insuficiencia venosa crónica y prevenir sus consecuencias a largo plazo.

Por ejemplo, un estudio realizado sobre 39 pacientes tratados durante seis semanas con un extracto de vid roja demostró que ya a las dos semanas de tratamiento, no solo disminuían los parámetros objetivos (volumen de las piernas medido por pletismografía), sino la sintomatología subjetiva de la insuficiencia venosa (sensación de dolor y piernas cansadas).

En otro ensayo aleatorizado frente a placebo realizado con 71 pacientes, se observó una mejoría en el flujo microvascular cutáneo y de la oxigenación tras seis semanas de tratamiento. Los autores de este trabajo concluyen que el extracto de vid roja no solamente mejora la sintomatología de la IVC sino que puede contribuir a la prevención de sus consecuencias.

Algunas investigaciones clínicas comparativas indican que los efectos de la vid roja pueden considerarse equivalentes a los inducidos por las medias de compresión o fármacos antiedematosos.

En ocasiones se ha utilizado por vía tópica en molestias irritativas oculares (conjuntivitis, blefaritis).

De acuerdo con la 4ª edición del Vademecum de prescripción de Fitoterapia (2003), se recomienda para uso interno tres tazas al día de una infusión de hojas (una cucharadita de postre por taza), después de las comidas; 50 gotas de extracto fluido (1:1), de 1-4 veces al día; 50-100 gotas de tintura (1:5), 1-3 veces al día o 300 mg de extracto seco

(5:1) también de 1-4 veces al día. Para uso externo recomienda lavados con la infusión para tratamientos oculares. Para aliviar las molestias producidas por varices, se recomiendan pediluvios o baños con una decocción de hojas (60-80 g por litro), alternando los baños calientes (3-5 minutos) con baños fríos (5-10 segundos) y realizando posteriormente un masaje ascendente y descanso con las piernas elevadas.

Las hojas de vid roja se consideran carentes de toxicidad y por ello, un tratamiento muy seguro.

MELILOTO

En el caso del meliloto, se utiliza la sumidad florida de varias especies del género *Melilotus* de la familia Fabaceae, repartidas por casi todo el continente europeo. Según la RFE, “la sumidad de meliloto está constituida por la sumidad florida desecada de *Melilotus officinalis* (L.) Pallas y *M. altissima* Thuil”, indicando que debe “contener no menos del 0,4 % de cumarina”.

La planta, herbácea no muy grande, posee tallos acanalados de color verde, con hojas trifoliadas acompañadas de dos estípulas lanceoladas y flores amarillas agrupadas en racimos alargados. Los frutos son legumbres ovoides, indehiscentes, de color pardo amarillento, mas oscuras cuando están maduras.

Sus componentes activos son compuestos fenólicos, principalmente cumarinas (cumarina y 3-4 dihidrocumarina, escopoletol y umbeliferona). Contiene también otros fenoles: flavonoides (glucósidos de flavonoles) y ácidos fenólicos. Además se encuentran en la droga saponósidos con geninas triterpénicas pentacíclicas, derivadas del oleanano. Cuando la planta es joven, sus hojas contienen un glucósido del ácido 2-hidroxicinámico (melilotósido). Este compuesto se hidroliza con facilidad por acción de una beta-glucosidasa y el ácido se lactoniza dando lugar a la cumarina. Cuando el meliloto no se conserva adecuadamente, una contaminación fúngica puede transformar el melilotósido en un dímero con propiedades anticoagulantes denominado dicumarol, molécula que ha provocado intoxicaciones graves en animales, pero que ha servido de modelo para la síntesis de anticoagulantes orales.

Tradicionalmente se ha empleado en el tratamiento de trastornos menores de la circulación venosa.

En animales se ha comprobado su actividad antiinflamatoria, antiedematosa y favorecedora del flujo venoso y linfático, así como su capacidad para disminuir la permeabilidad capilar.

Se han publicado varios ensayos clínicos, incluyendo un número elevado de pacientes (1818), que confirman la eficacia de extractos normalizados de meliloto (0,05 % cumarina) en el tratamiento de síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática y en la mejoría de la sintomatología hemorroidal. Se emplea con frecuencia en asociación con otros compuestos naturales de similar actividad como rusco o centella o bien, con compuestos aislados, como por ejemplo el rutósido.

También se ha utilizado, tanto por vía oral como tópica, en el tratamiento sintomático de procesos relacionados con la fragilidad capilar cutánea como petequias o equimosis.

En algunas ocasiones se ha empleado, combinado con flavonoides (hesperidina-metilchalcona) para tratar metrorragias originadas por tratamientos anticonceptivos con progestágenos o por implantación de dispositivos intrauterinos.

ESCOPE recomienda su empleo en el tratamiento de los síntomas asociados a la insuficiencia venosa y linfática, como dolor, sensación de pesadez y calambres nocturnos en las piernas, picores e hinchazón. Recomienda para uso interno de 3 a 30 mg de cumarina por día y para uso externo extractos semisólidos con un contenido entre 3 y 5 mg de cumarina por gramo. No informa sobre contraindicaciones ni especiales precauciones

para su empleo aunque si indica que puede interactuar con la administración de anti-coagulantes orales y muy raramente provocar cefalea.

Algunos tratados de fitoterapia indican además esta planta para el tratamiento de prurito, edemas, síndromes postrombóticos, tromboflebitis, congestión linfática y hemorroides. Por vía externa en contusiones y hematomas superficiales.

En algunos casos se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento de trastornos digestivos (digestiones lentas, flatulencia, etc.) y en trastornos menores del sueño en adultos y niños.

Bibliografía

- **Anónimo.** *Centella asiática.* *Altern Med Rev* 2007, **12**(1): 69-72.
- **Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M, et al.** Effects of *Centella asiatica* extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990, **10**(4): 229-33.
- **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
- **Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG.** Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000, **7**(5): 427-48.
- **Cataldi A, Gasbarro V, Viaggi R et al.** Effectiveness of the combination of alpha tocopherol, rutin, melilotus, and *Centella asiatica* in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol* 2001, **49**(2): 159-63.
- **Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT et al.** Flight microangiopathy in medium- to long-distance flights: prevention of oedema and microcirculation alterations with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*. *Angiology* 2001, **52**(Suppl 2): S33-7.
- **Consoli A.** Chronic venous insufficiency: an open trial of FLEBS Crema. *Minerva Cardioangiol* 2003, **51**(4): 411-6.
- **De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, et al.** Treatment of oedema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology* 2001, **52**(Suppl 2): S55-9.
- **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2ª ed. Thieme, 2003.
- **Gloor M, Reichling J, Wasik B, Holzgang HE.** Antiseptic effect of a topical dermatological formulation that contains Hamamelis distillate and urea. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002, **9**(3): 153-9.
- **Habtermariam S.** Hamamelitannin from *Hamamelis virginiana* inhibits the tumour necrosis factor- α (TNF)-induced endothelial cell death *in vitro*. *Toxicol* 2002, **40**(1): 83-88.
- **Hartisch C, Kolodziej H, von-Bruchhausen F.** Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virginiana* and related polyphenols on 5-lipoxygenase and lyso-PAF: acetyl-CoA acetyltransferase. *Planta Med* 1997, **63** (2): 106-10.
- **Hughes Formella BJ, Bohnsack K, Rippke F et al.** Anti-inflammatory of *Hamamelis* lotion in UVB erythema test. *Dermatology* 1998, **196**(3): 316-22.
- **Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, et al.** Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D* 2004, **5**(2): 63-71.
- **Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U et al.** Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-III). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung* 2000, **50**(2): 109-17.
- **McKay D.** Hemorrhoids and varicose veins: A review of treatment options. *Altern Med Rev* 2001, **6**(2): 126-40.
- **McKay D, Miller AL.** Nutritional Support for Wound Healing. *Altern Med Rev* 2003, **8**(4): 359-77.
- **Monsieur R, Van Snick G.** Efficacy of the red vine leaf extract AS 195 in Chronic Venous Insufficiency. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006, **95**(6): 187-90.
- **Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, et al.** Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* 1987, **38**(1 Pt 1): 46-50.
- **Real Farmacopea Española.** 2ª edición. Suplemento 2.1. Ministerio de Salud y Consumo. Madrid, 2002.
- **Satake T, Kamiya K, An Y et al.** The Anti-thrombotic Active Constituents from *Centella asiatica*. *Biol Pharm Bull* 2007, **30**(5): 935-40.

- **Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O.** Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (*Folia vitis viniferae*) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2003, **53**(4): 243-6.
- **WHO monographs on selected medicinal plants.** Volume 1 & 2. World Health Organization, Geneva, 1999, 2002.