

Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica

El papel del extracto de hojas de vid roja

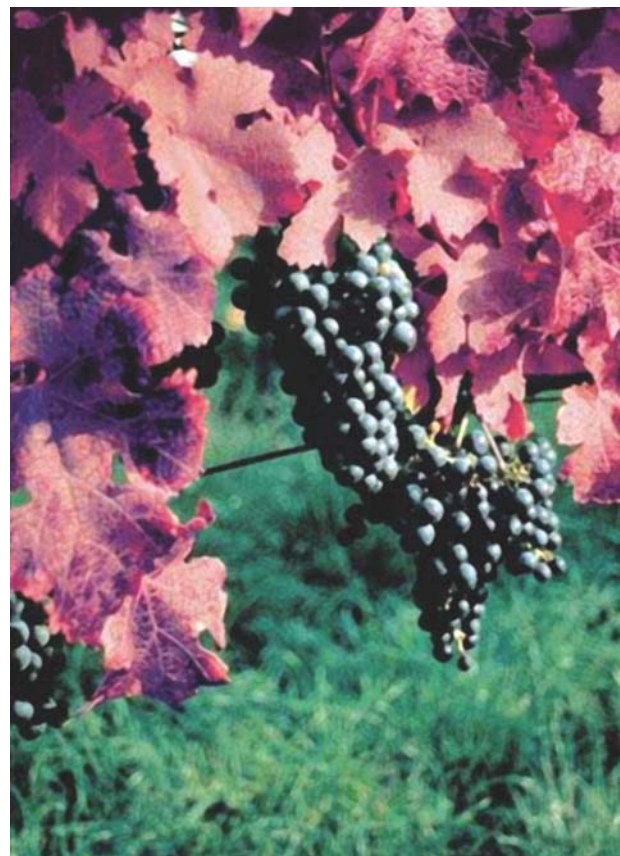
El término insuficiencia venosa crónica (IVC) es un cuadro clínico que, independientemente de las causas que lo producen, se caracteriza por una persistente disminución del retorno venoso desde las extremidades inferiores hacia el corazón. Según estudios recientes, el extracto de hojas de vid roja (*Vitis vinifera* AS 195) es eficaz en el tratamiento de la IVC. El presente trabajo aborda las características de este extracto, su mecanismo de acción y los estudios clínicos realizados para evaluar su seguridad y eficacia.

La disminución del retorno venoso está en relación con la pérdida de función de las válvulas venosas, con la consiguiente incapacidad para conducir la sangre procedente de las venas superficiales de las piernas hacia las venas profundas y, posteriormente, hacia las superiores, en contra de la fuerza de gravedad. Como consecuencia de ello, se genera un reflujo persistente de la sangre del sistema venoso profundo hacia los capilares que provoca hipertensión capilar creciente (fig. 1).

La sangre tiende a estancarse en el interior de las venas de las piernas y ejerce sobre su pared una presión continua que provoca primero la dilatación de la propia pared (varices) y después la extravasación de líquido a los tejidos circundantes (edema). La vena se dilata con lo que las válvulas pierden todavía más su función y aumentan el reflujo venoso. Este es el círculo vicioso que hay que detener para evitar el progreso de la IVC.

Se asume, por tanto, que la IVC empieza con los desajustes en los capilares en la microcirculación y continúa por las vénulas (pequeños vasos del sistema vascular que recogen la sangre procedente de los capilares antes de llegar a las venas). Estos pequeños vasos tienen un diámetro de 0,08 a 0,01 mm. Hay de 0,5 a 1 billón de vénulas en cada pierna y tienen mucha más superficie de contacto con la sangre que las venas. Esta área corresponde al tamaño de varios campos de fútbol.

En su fase inicial, la IVC se caracteriza por síntomas típicos como cansancio, pesadez, hinchazón, dolor en las piernas, además de sensación de inquietud nocturna o calambres. Dado que se trata de una patología con un curso crónico y progresivo, la terapéutica de la IVC marca principalmente 2 objetivos: por un lado aliviar los síntomas asociados a la enfermedad y, por otro, controlar su progresión y prevenir la aparición de complicaciones que, a menudo, incapacitan al paciente.



PABLO ORTIZ

DOCTOR EN MEDICINA.



La evolución de la IVC en ausencia de tratamiento puede llegar a producir alteraciones discrómicas de la piel e incluso abiertas que, por su incidencia, su carácter irreversible y el elevado porcentaje de recidivas, tras el tratamiento quirúrgico o escleroterapia, revisten una notable importancia desde un punto de vista médico, asistencial y económico.

Tratamiento actual

En el estado actual de los conocimientos, los tratamientos de la IVC son:

- Terapia compresiva.
- Escleroterapia.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Terapias farmacológicas.

En este capítulo nos ocuparemos de estas últimas. El objetivo del tratamiento farmacológico es restablecer el tono de la pared venosa, para que mejore la permeabilidad del vaso. Estos tratamientos tienen un lugar terapéutico, sobre todo, en los estadios tempranos de la enfermedad, al reducir la tendencia a la formación de edemas y de sus síntomas asociados.

Dado que este tipo de alteraciones generalmente requiere un tratamiento prolongado en el tiempo, es indispensable que los productos utilizados en la prevención y el tratamiento de la IVC estén en lo posible exentos de efectos colaterales, es decir, que dispongan de un buen perfil de tolerancia a largo plazo. Estos requisitos suelen satisfacerse particularmente con los remedios elaborados a base de principios naturales, que logran un buen compromiso entre seguridad y eficacia. Sin embargo, entre los remedios naturales que existen actualmente en el mercado, sólo unos cuantos gozan del reconocimiento que avala una eficacia «clínicamente documentada», es decir, evaluada a partir de modelos experimentales medibles y reproducibles. Las alternativas mejor estudiadas son el castaño de Indias, los rutosidos, el ruscus y *Vitis vinifera*.

Las hojas de vid roja, cuyas especificaciones cualitativas se han referenciado en la farmacopea francesa, son utilizadas en Francia desde hace decenios para aliviar las alteraciones de las venas. Existen estudios clínicos que han demostrado que el extracto estandarizado de hojas de vid roja, identificado por las siglas AS 195, administrado durante un período prolongado a pacientes con IVC de grado leve o moderado (grado I o II según Widmer), reduce sensiblemente la formación de edema en la región inferior de las piernas. Paralelamente a la disminución de la hinchazón en las piernas, se observa una notable mejoría de los principales síntomas asociados a la IVC.

Extracto de *Vitis vinifera* AS 195

Al vino tinto se le atribuía la propiedad de fortalecer la pared de los vasos sanguíneos, mientras que al vino blanco se le atribuían propiedades diuréticas. Las propiedades medicinales atribuidas al vino se han transmitido a través de los siglos hasta nuestros tiempos, y han alcanzado su auge en el último decenio, con el ya famoso fenómeno denominado «paradoja francesa» que ha puesto de manifiesto, cómo en el caso de Francia, que pese a registrarse un elevado consumo de grasas, se presentan menos problemas circulatorios en comparación con otros países europeos. Algunos investigadores habrían atribuido esta situación paradójica a la acción beneficiosa de los flavonoides.

La historia de las hojas de vid roja, como material de partida para su uso medicinal, empezó en Francia. En 1940 Leclerc, considerado como uno de los fundadores de la fitoterapia en Francia, decía que el té de hojas de vid roja era un remedio clásico contra las molestias de la menopausia.

El motivo por el que los viticultores franceses raramente presentaban alteraciones venosas se mantuvo en el tiempo como un misterio, hasta que alguien descubrió por casualidad el secreto de la medicina popular que permaneció guardado durante tanto tiempo: los viticultores franceses acostumbraban a recoger las hojas de vid roja, que se encontraban en grandes cantidades en la época de la vendimia, para hacer infusiones y emplastos. La infusión de hojas se depositaba en pequeñas botellas y se tomaba regularmente en pequeñas dosis,

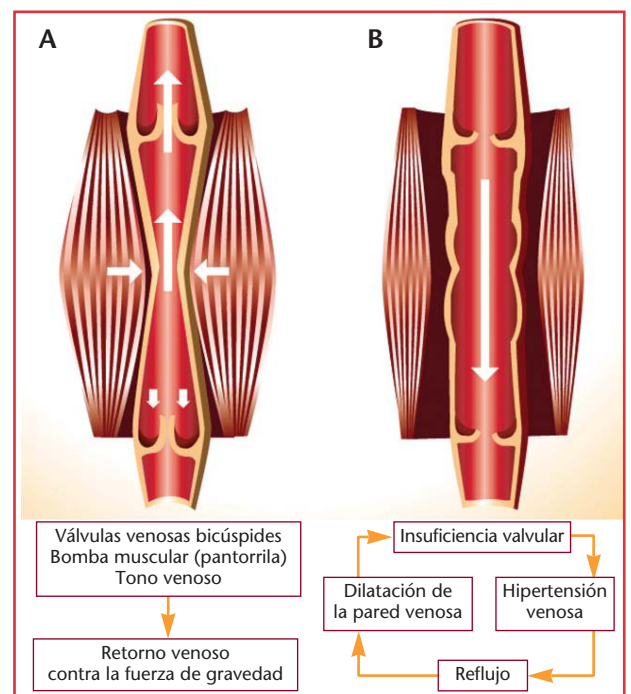


Fig. 1. Fisiología del retorno venoso de las extremidades inferiores en condiciones normales (a) y en presencia de patologías de IVC (b).

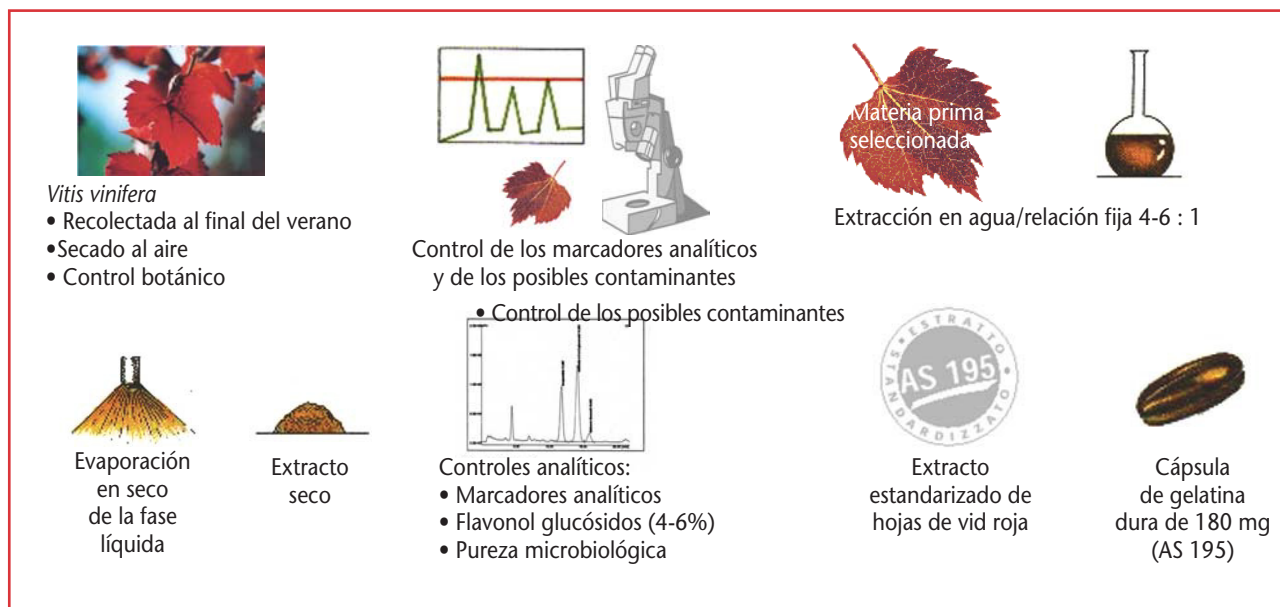


Fig. 2. De la planta medicinal al extracto estandarizado AS 195: fases del proceso productivo.

los emplastos, en cambio, se aplicaban localmente en las piernas para aliviar la hinchazón y el dolor después de una jornada de trabajo en el campo. Fue así como se transmitió el secreto de esta preciosa medicina natural.

El extracto de hojas de vid roja se utiliza incluso en la actualidad como remedio medicinal gracias a su elevada concentración de flavonoides. En efecto, las hojas, representan la parte de la planta con el mayor contenido de flavonoides, con concentraciones que alcanzan el 4-5%.

De la planta medicinal al extracto estandarizado AS 195

Las hojas utilizadas para la elaboración del extracto AS 195 pertenecen a la especie botánica *Vitis vinifera*, que se caracteriza por sus racimos negros con la pulpa roja, cuya fermentación produce un vino tinto-tostado. Sobre todo en el pasado, esta variedad de vino se mezclaba con vino tinto más «pálido» con el fin de mejorar su color. Debido a tales características se le ha dado el nombre de *teinturier* a esta variedad, que aún puede encontrarse en las descripciones de origen de las hojas de vid roja. Las hojas presentan la mayor concentración de los componentes que definirán la «calidad» del extracto: la antocianidina (pigmento rojo) y los polifenoles.

El extracto que se obtiene contiene solamente los componentes importantes del material vegetal de origen. De una cantidad inicial de 4-6 partes (en peso) de hojas desecadas se deriva 1 parte (en peso) de extracto.

El proceso de fabricación del extracto estandarizado AS 195 sigue una serie de rigurosas y controladas fases de producción, avaladas por estrictos controles analíticos de la materia prima y del extracto (fig. 2). Estas etapas cumplen rigurosamente las directrices de «cali-

dad» de productos herbolarios definidas por la EMEA Working Party on Herbal Medicinal Products.

La aplicación de un proceso de extracción estandarizado permite obtener un extracto cuyos principios naturales sean siempre constantes en términos cuantitativos y cualitativos, y cuyos efectos se puedan probar y reproducir clínicamente.

Los principales flavonoides presentes en el extracto estandarizado de hojas de vid roja AS 195 pertenecen a la categoría de los flavonoles y de los flavanos. Los glucósidos de los flavonoles, representados principalmente por la isoquercitrina y la quercetina-3-O-glucurónido

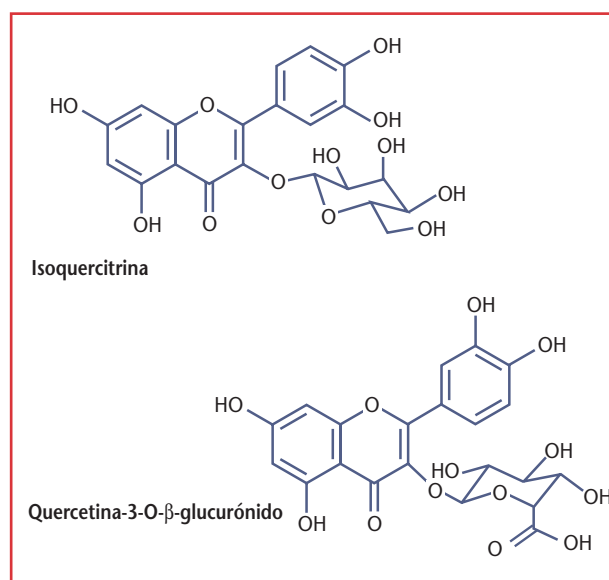


Fig. 3. Marcadores característicos de las hojas de vid roja: los flavonoides.



(fig. 3), son los marcadores característicos de la planta *Vitis vinifera* y se utilizan en las determinaciones analíticas y en los controles de calidad para la selección, tanto en las hojas para la extracción como en el extracto AS 195.

El extracto AS 195 posee una cuota total en flavonol glucósido, cuantificada como quercetina-3-glucurónido, equivalente al 4%.

Mecanismo de acción

Los estudios preclínicos realizados en animales de laboratorio han demostrado que los principios naturales presentes en el extracto de hojas de vid roja ejercen una acción «sellante» sobre los capilares y reforzadora del endotelio. Esta acción va acompañada por un efecto estabilizador de la pared de los vasos y un aumento de su elasticidad. En efecto, se ha demostrado que los flavonoides contenidos en el extracto de hojas de vid roja, además de inhibir la actividad de la enzima hialuronidasa, que es la principal responsable de la destrucción enzimática de los elementos estructurales que constituyen la estructura de la pared basal, poseen una acción estabilizadora sobre el colágeno formando «puentes» que aumentan la cohesión y la solidez de la matriz de la pared basal.

Estudios recientes han demostrado, además, que la proantocianidina que contienen las hojas de vid roja posee propiedades antioxidantes que son capaces de proteger las células basales del daño inducido por los radicales libres.

Los flavonoides serían también capaces de reforzar la adhesión de las células endoteliales al reducir la permeabilidad de la pared vascular y el paso de líquido al tejido intersticial que rodea los vasos, como consecuencia de la exposición a los mediadores químicos de la inflamación (fig. 4). Este último efecto previene la formación de edema en las extremidades inferiores y lo reduce, en el caso de que ya se hubiera desarrollado. Estas acciones, en términos globales, confieren a los principios naturales contenidos en el extracto de hojas de vid roja una propiedad favorecedora del refuerzo de la pared venosa, que se traduce en una ayuda valiosa para contrarrestar la hinchazón y para atenuar la sensación de pesadez de piernas asociada a la IVC.

Estudios clínicos

Los extractos de hoja de vid roja se han utilizado tradicionalmente durante decenios en el tratamiento de la IVC. Con el fin de sostener las afirmaciones de seguridad y eficacia sobre una base «científica», el extracto estandarizado de hojas de vid roja (AS 195) se ha probado en pacientes afectados por insuficiencia venosa crónica de grado leve o moderado. Al objeto de garantizar el rigor científico de los estudios, la valoración se ha fundamentado en parámetros fiables y clínicamente relevantes, tales como el volumen de la parte inferior



El frescor natural que alivia tus piernas cansadas

Extracto de *Vitis vinifera*

¿Cuántos días acabas con las piernas cansadas, pesadas o doloridas? Después de una jornada intensa, si has pasado muchas horas sentada o de pie o simplemente si ha sido un día muy caluroso ¿verdad que notas molestias en las piernas? En esos momentos GELISTAX gel fresco, gracias a las propiedades naturales de la *Vitis vinifera*, te proporciona una increíble sensación de ligereza y bienestar. Basta un suave masaje para disfrutar de una sensación tan agradable como sumergir tus piernas en un baño de gel fresco.

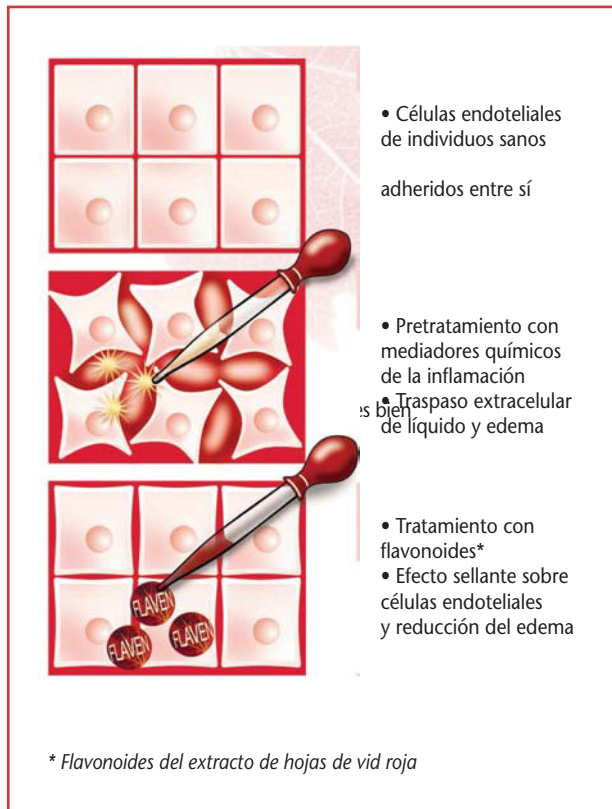


Fig. 4. Mecanismo de acción de los flavonoides contenidos en el extracto AS 195 en la prevención y reducción del edema de las extremidades inferiores (estudio *in vitro* realizado en células endoteliales humanas).

de la pierna, la circunferencia del tobillo y de la pantorrilla, y a partir de la valoración de los principales síntomas subjetivos de la IVC.

En un ensayo clínico controlado a doble ciego con placebo, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos, realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki y con los principios de buena práctica clínica (*good clinical practice*, GCP), se trató a 257 pacientes, tanto de sexo masculino como femenino, afectados por IVC de grado I o de grado II (leve o moderado) según Widmer. A las 2 semanas de la suspensión del tratamiento, mientras que en el grupo de pacientes que había tomado AS 195 el volumen de la pierna tendía a recuperar los valores basales, en el grupo de pacientes tratado con placebo, el volumen de las piernas había aumentado (fig. 5).

El extracto de hojas de vid roja AS 195 administrado durante un período de 12 semanas en pacientes con IVC de grado leve o moderado ha demostrado, en este estudio, ser un producto eficaz y seguro. Durante el tratamiento con AS 195, todos los parámetros de eficacia han mostrado mejoría, tanto en términos de relevancia clínica como de importancia estadística (edemas en las pier-

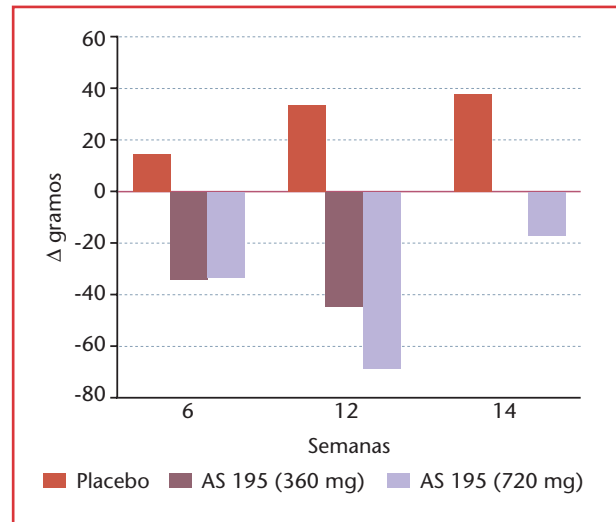


Fig. 5. Variación media (en g) con respecto al basal del volumen de la parte inferior de la pierna durante un período de tratamiento de 12 semanas con AS 195 y placebo, y a las dos semanas de su interrupción (257 pacientes con IVC de grado I o II).

nas, circunferencia de la pantorrilla, síntomas subjetivos de IVC, valoración general de la eficacia por parte del paciente y del observador). La seguridad y la eficacia de AS 195 han sido excelentes con ambas dosis evaluadas. Los efectos indeseados se han manifestado con mayor frecuencia en el grupo tratado con placebo con respecto a los 2 grupos a los que se administró el tratamiento activo.

La eficacia del extracto de hojas de vid roja AS 195 en la reducción de los principales síntomas asociados a la IVC (cansancio y pesadez de las piernas, sensación de inquietud, calambres, dolores en las piernas) se ha corroborado posteriormente, durante un reciente estudio multicéntrico, abierto, también realizado de conformidad con las directivas definidas por la declaración de Helsinki y con las GCP (tabla 1).

El estudio constituye una ulterior confirmación de la influencia positiva ejercida por el extracto AS 195 sobre los síntomas asociados a la IVC, y de su seguridad y fiabilidad.

Tabla 1. Valoración global de la eficacia y la tolerancia manifestada por los pacientes y los médicos investigadores a la finalización de un tratamiento de 6 semanas con AS 195 (360 mg/día) (n = 65)

CATEGORÍA	EFICACIA		TOLERANCIA	
	VALORACIÓN POR PARTE DEL...			
	PACIENTE N (%)	INVESTIGADOR N (%)	PACIENTE N (%)	INVESTIGADOR N (%)
Buena	31 (47,7)	32 (49,2)	49 (75,4)	50 (76,9)
Satisfactoria	20 (30,8)	19 (29,2)	12 (18,5)	10 (15,4)
Insatisfactoria	12 (18,5)	10 (15,4)	0 (0)	1 (1,5)
Negativa	1 (1,5)	2 (3,1)	3 (4,6)	2 (3,1)
No mencionada	1 (1,5)	2 (3,1)	1 (1,5)	2 (3,1)



Seguridad

Estudios clínicos

De los datos disponibles en la actualidad (derivados de una casuística de 307 pacientes sometidos a estudios clínicos, a los que se les ha administrado AS 195 en cápsulas o comprimidos recubiertos), se infiere que el extracto de hojas de vid roja, administrado con la dosificación recomendada de 360 mg al día, es seguro y bien tolerado. En términos globales, se han producido pocos episodios indeseados, principalmente de naturaleza gastrointestinal y de grado leve, que podrían tener una posible relación causal con la toma del preparado. La tolerancia del extracto AS 195 ha estado definida (no sólo por los pacientes, sino también por los médicos que han seguido los estudios) como buena o satisfactoria en los 3 estudios clínicos.

Dado que actualmente no hay datos de seguridad disponibles relativos al tema que nos ocupa, no se aconseja la toma del preparado a mujeres embarazadas o durante el período de lactación.

Estudios preclínicos

Las pruebas de toxicidad aguda realizadas en ratas y ratones con dosis de hasta 10.000 mg/kg de peso corporal de extracto de hojas de vid roja AS 195 no han mostrado efectos tóxicos ni alteraciones de los parámetros anatomopatológicos examinados. La toxicidad subaguda evaluada en la rata, al suministrarle durante un ciclo de 90 días dosis de extracto AS 195 de 250 mg/kg de peso corporal, no ha evidenciado efectos indeseados a largo plazo. Las pruebas específicas efectuadas no han evidenciado propiedades mutagénicas o teratogénicas del extracto.

Conclusiones

El extracto de hojas de vid roja AS 195, tras un período de tratamiento que osciló entre 4 y 12 semanas, ha demostrado poseer un efecto protector del edema, en correlación con la dosis, evaluado con parámetros objetivos de relevancia clínica en pacientes con IVC de grado leve o moderado. De los resultados que han arrojado los análisis instrumentales, se confirma que el paciente experimenta un alivio de las alteraciones asociadas a la patología.

Los datos de los estudios clínicos confirman que el extracto AS 195 con dosis de 360 mg, administrado una vez al día, permite reducir significativamente el volumen de la parte inferior de la pierna. La magnitud de esta reducción (alrededor del 3% del volumen total de la parte inferior de la pierna) puede considerarse fisiológicamente relevante, en el sentido que se estima que, en casos parecidos, el volumen medio del edema representa cerca del 10% del volumen total de la parte

ANTISTAX[®]
Extracto de *Vitis rotundifolia*
Alivia tus piernas desde el interior

Así mejora la circulación
de tus piernas

ANTISTAX[®]

¿Cuándo tienes problemas de circulación y notas tus piernas pesadas, hinchadas, debilitadas o tienes varices, necesitas alivio.

ANTISTAX con extracto de *Vitis rotundifolia* (hoja de vid roja) es un tratamiento eficaz de origen vegetal para aliviar estas molestias, favoreciendo la circulación de las piernas.

ANTISTAX reúne sus propiedades en pequeñas cápsulas. En pocas semanas, **ANTISTAX** proporciona un eficaz alivio y te ayuda a sentir tus piernas más ligeras.

ANTISTAX cápsulas con extracto de *Vitis rotundifolia*, alivia tus piernas desde el interior.



2 cápsulas por la mañana

ANTISTAX®

Extracto de *Vitis vinifera* AS195

ÁMBITO FARMACÉUTICO
Fitoterapia

FICHA TÉCNICA ANTISTAX Extracto de *Vitis vinifera* 180 mg 1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO** Antistax 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una cápsula contiene: Extracto seco de *Vitis vinifera* L. (hojas de vid roja) (5 /:1) 180 mg 3. **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas 4. **DATOS CLÍNICOS** 4.1. Indicaciones terapéuticas Alivio sintomático de los trastornos leves derivados de las alteraciones circulatorias de las extremidades inferiores como por ejemplo pesadez, entumecimiento, dolores, hinchazón y con varices. 4.2. Posología y forma de administración Vía oral Adultos: 2 cápsulas por la mañana. No debe utilizarse durante más de 6 a 8 semanas, salvo mejor criterio médico. Las cápsulas deben tomarse antes del desayuno y tragarse enteras, sin masticar, con ayuda de un poco de líquido. 4.3. Contraindicaciones Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al extracto de *Vitis vinifera* o a cualquiera de los componentes de la especialidad. 4.4. Advertencias y precauciones de empleo Esta especialidad contiene 38 mg de glucosa por cápsula lo que deberá ser tenido en cuenta en los enfermos diabéticos. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han estudiado 4.6. Embarazo y lactancia La amplia utilización en humanos, no ha aportado ningún indicio de efectos embriotóxicos ni teratogénicos. No se han realizado estudios clínicos en mujeres embarazadas ni en período de lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han descrito. 4.8. Reacciones adversas Pueden aparecer molestias gástricas. 4.9. Sobredosis Hasta el momento no se ha informado sobre ningún caso de interacción. En caso de producirse, se recomienda tratamiento sintomático. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** 5.1. **Propiedades farmacodinámicas** El extracto de las hojas de vid contiene hasta un 6% de flavonoides importantes farmacológicamente, incluyendo al glucuronido de 3-O-β-D-quercetina e isquercitrina, como principales componentes. Los flavonoides protegen el epitelio vascular estabilizando las membranas y aumentando la elasticidad (normalización de la permeabilidad vascular). La reducción en la extravasación de plasma, proteínas e agua en el tejido intersticial que rodea a los vasos, inhibe la formación de edemas, reduce los ya existentes y el flujo se normaliza. 5.2. **Propiedades farmacocinéticas** No se dispone de datos farmacocinéticos. 5.3. **Datos preclínicos sobre seguridad** En los análisis de toxicidad aguda llevados a cabo con el extracto de las hojas de vid en ratas a ratones tras la administración de 10.000 mg/kg de peso corporal, no se produjeron signos de toxicidad ni alteraciones anatómicas-patológicas. En un estudio de toxicidad subaguda los ratos recibieron dosis de extracto de las hojas de vid, de hasta 230 mg/kg de peso corporal, diariamente, durante 90 días sin observarse efectos adversos sistémicos. El extracto de las hojas de vid demostró no ser mutagénico en la prueba de los micronúcleos, el ensayo de mutación génica en células V79 de hamsters chinos y en el ensayo de Ames de incorporación de placa Salmonella/microsoma. No se han realizado estudios de carcinogenicidad, por tratarse de un producto conocido. Los estudios de teratogenicidad en conejos (tratamiento desde los 6 hasta los 13 días de gestación) no revelaron ningún efecto tóxico a dosis de hasta 3000 mg/kg de peso corporal. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS** 6.1. **Balación de excipientes** Jarabe de glucosa Sílice coloidal Estearato de magnesio Almidón de maíz Talco Componentes de la cápsula de gelatina: Gelatina Agua purificada Dodecilsulfato sódico Dióxido de titanio (E-171) Óxido de hierro rojo (E-172) Óxido de hierro amarillo (E-172). 6.2. **Incompatibilidades** No se han descrito 6.3. **Período de validez** 2 años 6.4. **Precauciones especiales de conservación** No precisa condiciones especiales de conservación. 6.5. **Naturalidad y contenido del recipiente** Blisters de polipropileno con láminas de aluminio, contenidos en estuche de cartón de 60 y 90 cápsulas. 6.6. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (si es caso)** En el envase del producto se incluye un folleto explicativo para el paciente. 7. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Fitec, S.A. Prat de la Ribera, s/n Sector Turó de Can Marim 08190 Sant Cugat del Vallés (Barcelona) 8. **NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 43.153 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN** 14 de octubre de 2000. **Envase con 60 cápsulas:** PVP: | 1,06€ PVP IVA: 11,5€

inferior de la pierna, y que la parte de fluido intersticial realmente reabsorbible representa cerca del 5%.

La relevancia clínica de la reducción de volumen del edema se objetiva, tanto por la reducción de la circunferencia de la pantorrilla como por la reducción de la intensidad (superior al 50%) de los principales síntomas asociados a la IVC. En las condiciones descritas, los efectos del tratamiento se han visto ampliados por el aumento de volumen de la parte inferior de la pierna observado en el grupo de pacientes tratados con placebo. Esto refleja, probablemente, la influencia estacional, dado que el estudio se realizó en verano y, a la vez, refuerza la relevancia clínica, porque es conocido que la sintomatología tiende a acentuarse en esta estación, y otros tratamientos alternativos, como las medias compresivas, podrían ser especialmente inadecuados cuando la temperatura ambiental es relativamente elevada.

Al quedar así demostrado que posee una buena tolerancia y una elevada seguridad, parece razonable proponer el uso del extracto AS 195 como una alternativa válida de origen natural para el tratamiento sintomático de las alteraciones asociadas a la IVC de grado leve o moderado. ■

Bibliografía general

- Alguire PC, Mathes BM. Chronic venous insufficiency and venous ulceration. *J Gen Intern Med* 1997;12(6):374-83.
- Baccaglini U, Spreafico G, Castoro C, et al. Sclerotherapy of varicose veins of the lower limbs – consensus paper. *Dermatol Surg* 1996;22:883-9.
- Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. *Vitis vinifera*. Les plantes dans la thérapeutique moderne. Paris: Editeur Maloine, 1986;443.
- Bombardelli E, Morazzoni P. *Vitis Vinifera* L. *Fitoterapia* 1995;LXVI(4):291-317.
- Cheatle TR, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration: a review. *J Royal Soc Med* 1991;84:354-8.
- De Backer G. Epidemiology of chronic venous insufficiency. *Angiol* 1997;48(7):569-76.
- Hinz G. Prüfung der semichronischen Toxizität bei 90-tägiger oraler Verabreichung von Weinlaubextrakt an Ratten gemäß OECD-Guideline No. 408 und EG-Richtlinie 67/548. Pharmaton in-house files, 1993.
- Hoch HP, Schmack K. *Vitis Vinifera*. Bonn: Weinrebe Basismonographie, Kooperation Phytopharmaka, 1994.
- Langer C, Fischer R, Fratila A, et al. Guidelines for the surgery in vein diseases. *Phlebologie (Stuttg)* 1997;26:66-71.
- Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, et al. Sparing effect of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies. *Planta Med* 1998;64:343-7.
- Masquelier J, Dumon MC, Dumas J. Stabilisation du collagène par les oligomères procyanidoliques. *Acta Therapeutica* 1981;7:101-5.
- Nees S, Weiss D, Thalmair M, et al. New aspects in the pathogenesis and therapy of CVI. *Fortschr Fortbild Med* 2000;24:3-20.
- Pittler MH. Complementary therapies for chronic venous insufficiency. *Focus* 2001;6(1):3-5.
- Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiol* 1997;48(1):67-9.
- Sonnenschein B, Groetsch W. In vivo micronucleus test of extractum vitis viniferae in mice. Pharmaton in-house files, 1992.
- Stanley LL, Mazier MJP. Potential explanations for the French paradox. *Nutritional Res* 1999;19(1):3-15.
- Widmer LK, Staehelin HB, Nissen C, et al. Venous, arterial diseases, coronary heart disease in working people. *Basler Studie I-III*. Berna: Hans Huber, 1981