

Leki roślinne w Polsce i na świecie. Aspekty praktyczne

Plants-based medicines in Poland and the world. Practical aspects

**dr n. med. Grzegorz Liczner, dr n. med. Bartosz Malinowski, lek. Eryk Wódkiewicz,
dr hab. n. med. Michał Wiciński**

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

■ **Słowa kluczowe:** leki roślinne, kwas acetylosalicylowy, hiperycyna, flawonoidy, laktony terpenowe, glikozydy nasercowe, atropina.

■ **Keywords:** plant-based medicines, acetylsalicylic acid, hypericin, flavonoids, terpene lactones, cardiac glycosides, atropine.

■ **Abstract:** The spread and species diversity of plants in the world allowed man to use their therapeutic properties from the beginning of the civilization. Almost 70% of the potent substances known to us today come from the plant world. There is a growing interest in natural medicines, despite the high advancement of synthetic medicine manufacturing technology. Increasing drug resistance of microorganisms and failures in the treatment of autoimmune and neoplastic diseases lead to more frequent use of medications containing plant ingredients. Several of them deserve special attention.

■ Wprowadzenie

Obecnie znanych jest wiele substancji pochodzenia roślinnego, które mogą być zawarte w lekach lub suplementach diety. Pierwsze leki syntetyczne uzyskane w Europie w XIX w. miały naśladować związki wyizolowane ze świata roślin. Jednym z nich był kwas acetylosalicylowy, który pierwotnie został wyodrębniony z kory wierzby (*Salix sp.*) przez niemieckiego profesora farmacji Johanna Andreasa Buchnera w 1828 r. [1].

Zgodnie z art. 2, pkt 33a ustawy Prawo farmaceutyczne, produkt leczniczy roślinny musi zawierać jako składniki czynne jedną lub więcej substancji roślinnych, jeden lub więcej przetwo-

rów roślinnych albo być połączeniem jednej lub więcej substancji roślinnej z przetworem roślinnym.

Substancją roślinną w rozumieniu ustawy są całe lub rozdrobnione rośliny, części rośliny, glony, grzyby i porosty w postaci nieprzetworzonej, które mogą być świeże bądź ususzone. Przetworem roślinnym są zaś substancje roślinne poddane procesom ekstrakcji, destylacji, wyciskania, frakcjonowania, oczyszczania, zagęszczania i fermentacji, w wyniku których powstają nalewki, wyciągi, olejki i soki.

Rolą produktu leczniczego jest regulowanie, poprawianie oraz przywracanie funkcji

fizjologicznych organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.

Z pojęciem „leki roślinne” NIE należy łączyć pojęcia „suplementów diety, które nie mając wskazań do działania leczniczego, uzupełniają jedynie dietę w wybrane składniki odżywcze, wywołując oczekiwany efekt fizjologiczny.

Leki roślinne nie są nigdy tożsame z suplementami diety, co ostatnio często nie jest przestrzegane, głównie wskutek reklamowej działalności mediów, a i czasami zaleceń fachowych pracowników służby zdrowia.

W zależności od spodziewanych korzyści terapeutycznych oraz postaci farmaceutycznej danego produktu leczniczego, dysponujemy różnymi drogami podania leku (doustna, podjęzykowa, podskórna, domięśniowa, dożylna, doodbytnicza, wziewna), podczas gdy suplement diety może być podawany wyłącznie drogą doustną.

Kluczową cechą odróżniającą lek od suplementu diety jest przede wszystkim jego skuteczność w konkretnych wskazaniach, podparta twardymi dowodami w badaniach klinicznych. Produkt leczniczy musi mieć przez to zapewnioną stałość składników aktywnych. Ziołowy produkt leczniczy jest dopuszczany do obrotu wyłącznie przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Suplementy diety nie wymagają zaś standaryzacji i badań klinicznych. Procedura wejścia na rynek polega jedynie na zgłoszeniu suplementu diety do właściwego Inspektoratu Sanitarnego nie później niż 14 dni po wprowadzeniu na rynek. Choć staranny dobór składników może niekiedy przynieść efekt porównywalny do leku, to nigdy suplement diety nie może zastąpić leku [2,3].

■ Kwas acetylosalicylowy

Pozyskiwany z kory wierzby (*Salix sp.*) i wiaźówki błotnej (*Filipendula ulmaria*) kwas acetylosalicylowy (ASA) jest pochodną acetylową kwasu salicylowego o właściwościach przeciwgorączkowych, przeciwbólowych, przeciwzapalnych i antyagregacyjnych.

Punktem uchwytu ASA jest cyklooksigenaza (COX) – wszechobecny enzym, odpowiedzialny za tworzenie prozapalnych prostaglandyn i proagregacyjnego tromboksanu A_2 (TXA₂) [4].

W starożytnych źródłach historycznych wspomina się o naparach i wyciągach z kory wierzby, wykorzystywanych jako środek przeciwbólowy. Ekstrakt z wierzby w celach leczniczych zalecali m.in.: Hipokrates, Celsus, Pliniusz Starszy, Pedanios Dioskurydes oraz Galen [5]. Obecnie lek dostępny jest w formie tabletek dojelitowych lub musujących w dawkach: 75 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg i 500 mg.

Kwas acetylosalicylowy stosowany w niskich dawkach (75–150 mg) wykazuje nieodwracalne działanie przeciwplatekcyjne, natomiast w dawkach wyższych (300–500 mg i więcej) – efekt przeciwzapalny i przeciwgorączkowy. Na rynku dostępna jest również kora wierzby (*Salix cortex*), z której można przygotować napar o działaniu zbliżonym do aspiryny [6].

Powszechne stosowanie preparatów ASA, zarówno ze wskazań kardiologicznych, jak i w leczeniu bólu, przeziębienia lub infekcji górnych dróg oddechowych, sprzyja występowaniu krwawień.

Ponadto łączenie kwasu acetylosalicylowego z klasycznymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi istotnie zwiększa ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nosa, dróg moczowych, a także do ośrodkowego układu nerwowego. Do rzadszych działań niepożądanych zalicza się natomiast zaostrzenie dny moczanowej i astmy oskrzelowej oraz zespół Reye’a* [7].

*Zespół Reye’a to rzadka choroba dotykająca najczęściej dzieci w wieku 4–12 lat, której przyczyną jest przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Choroba Reye’a odznacza się ostrą encefalopatią, powodującą obrzęk mózgu i wątroby, a w konsekwencji uszkodzenie układu nerwowego. W 50% przypadków jest chorobą śmiertelną.

■ Hiperycyna

Hiperycyna (pochodna antrachinonu, będąca czerwonym barwnikiem flawonoidowym) jest główną substancją czynną z wyciągu dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), zwanego także zieleń świętojańskim. Znana jest z działania miorelaksacyjnego, żółciopędnego, uspokajającego i przeciwdepresyjnego – ostatnie związane jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego neuroprzekazników (noradrenaliny, serotoniny i dopaminy) w synapsach ośrodkowego układu nerwowego.

Należy rozróżnić odmienne działanie wodnych i alkoholowych wyciągów z dziurawca:

- głównymi składnikami wodnych wyciągów dziurawca są garbniki, fenolokwasy i glikozydy flawonoidowe o działaniu ściągającym i rozkurczowym. Znalazły one zastosowanie w łagodzeniu dolegliwości ze strony układu pokarmowego;
- wyciągi alkoholowe, bogate w hiperycynę, pseudohiperycynę, hiperforynę, ksantony, flawonoidy oraz procyanamidy, wykazują aktywność przeciwdepresyjną, wchodząc w liczne interakcje.

Właściwości prozdrowotne dziurawca zwyczajnego wynikają także z obecności innych substancji czynnych, jak:

- hiperozyd – działa moczopędnie;
- hiperfotyna – działa bakteriostatycznie;
- garbniki – działają przeciwbiegunkowo;
- kwercetyna i rutyna – uszczelniają naczynia włosowate.

Bogaty skład zieleń świętojańskiego wykorzystywany jest w leczeniu chorób dróg żółciowych, dolegliwości żołądkowych oraz stanów zapalnych jelit. Działanie rozkurczowe na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego sprawia, że wyciąg z dziurawca służy do łagodzenia dolegliwości bólowych jamy brzusznej, zapobiegania wzdęciom i hamowania biegunki.

Jednym z efektów ubocznych preparatów dziurawca (czerwone barwniki flawonoidowe) jest nadwrażliwość skóry na promieniowanie ultrafioletowe [8].

Interakcje wyciągu alkoholowego z dziurawca zwyczajnego

Przewlekłe stosowanie wyciągu z dziurawca zwyczajnego osłabia działanie leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP1A2, 2C9, 2D6 i 3A4, wywołuje interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi (inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), przez co zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [9].

Z klinicznego punktu widzenia największe znaczenie ma stymulujący wpływ hiperycyny na aktywność izoenzymu CYP3A4, który osłabia efekt farmakologiczny leków antyretrowirusowych (inhibitorów proteazy HIV), immunosupresyjnych (cyklosporyny, takrolimusu), przeciwnowotworowych (imatynibu, irynotekanu, docetakselu) oraz przeciwzakrzepowych (warfaryny) [10,11].

■ Laktony terpenowe i flawonoidy

Wyciąg z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) zawiera liczne substancje aktywne o działaniu prozdrowotnym, w tym antyoksydanty, do których należą m.in. terpeny i flawonoidy. Główne terpeny to trilaktony diterpenowe, nazywane ginkgolidami (A, B, C i J), które różnią się między sobą liczbą i położeniem grup hydroksylowych. Choć drzewo pochodzi z Chin, to w epitecie gatunkowym spotyka się słowo „japoński”. Geneza nazwy „miłorząb japoński” wiąże się bowiem z przywiezieniem jednego z najstarszych gatunków drzew na świecie po raz pierwszy do Europy z Japonii, mimo że Japonia nie jest środowiskiem naturalnym tej rośliny.

Ekstrakty z liści miłorzębu stosowane są w leczeniu zaburzeń mózgowo-naczyniowych, m.in. w łagodzeniu objawów zespołów otępiennych.

Pleiotropizm wyciągu z miłorzębu wyraża się głównie poprzez działanie neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne [12]. Frakcja terpenoidowa ekstraktu z miłorzębu hamuje CYP2C9, natomiast flawonoidy zmniejszają aktywność CYP1A2, CYP2E1 i CYP3A4 [13]. Prepa-

raty miłorzębu (ginkgolidy i bilobalidy) nasilają działanie leków przeciwplatekcyjnych (ASA, pochodnych tienopirydyny, tykagreloru) oraz doustnych leków przeciwkrzepliwych (warfaryny, acenokumarolu, rywaroksabanu, dabigatranu), przyczyniając się do wzrostu ryzyka krwawień z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz do ośrodkowego układu nerwowego [14].

■ Glikozydy naporstnicy

Pierwsze wzmianki o glikozydach nasercowych jako lekach na puchlinę wodną i niedomogę nerek pochodzą z Egiptu i starożytnej Grecji.

W Europie naporstnicę po raz pierwszy zastosował lekarz William Withering z Birmingham. W swoim dziele z 1785 r. opisał – na przykładzie 163 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca – właściwości lecznicze digitoksyny, którą wyizolował z naporstnicy purpurowej (*Digitalis purpurea*) [15,16].

Digoksyna

Obecnie to jedyny lek z grupy glikozydów nasercowych, stosowany w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca oraz nadkomorowych zaburzeń rytmu (migotanie lub trzepotanie przedsionków). Podobnie jak inne glikozydy zawiera pierścień aglikonowy, który decyduje o właściwościach farmakologicznych tego leku. Izolowana jest z naporstnicy welnistej (*Digitalis lanata*). Oddziałuje na ATP-azę sodowo-potasową zlokalizowaną w mięśniu sercowym, mięśniach poprzecznie prążkowanych i gładkich, cewkach nerkowych oraz w ośrodku nerwu błędnego.

Digoksyna wywiera na mięśniu sercowym dodatni efekt inotropowy (zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego) oraz ujemny efekt dromotropowy (zmniejszenie liczby skurczów komór serca w migotaniu lub trzepotaniu przedsionków) [17]. Powyższe działanie uzależnione jest od wyjściowego stężenia jonów potasu i wapnia w surowicy krwi. Hiperkalcemia oraz hipokaliemia nasilają proarytmogenne właściwości glikozydów naporstnicy.

Digoksynę cechuje wyjątkowo wąski margines terapeutyczny (rozpiętość między dawką leczniczą a dawką toksyczną), przez co stała się lekiem drugiego lub trzeciego wyboru w leczeniu zaburzeń rytmu serca z szybką czynnością komór.

Zatrucie digoksyną zdarza się stosunkowo często, z uwagi na liczne czynniki predysponujące (zaburzenia elektrolitowe, podeszły wiek, choroby nerek) oraz interakcje, w jakie wchodzi z żywnością lub lekami syntetycznymi (leki moczopędne, hamujące perystaltykę jelit, β -adrenolityki, antagoniści kanałów wapniowych). Objawy zatrucia występują najczęściej ze strony ośrodkowego układu nerwowego pod postacią zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia – żółte albo zielone obwódki podczas patrzenia na źródło światła (objaw patognomoniczny).

Kardiodepresyjny wpływ digoksyny na mięsień sercowy sprzyja natomiast występowaniu bradykardii zatokowej oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia (wydłużenie odstępu PQ, skrócenie odstępu QT, bloki zatokowo-przedsionkowe, przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie komór) [18].

Ze strony układu pokarmowego występują natomiast nudności, wymioty i biegunkę.

Stosowanie glikozydów naporstnicy zarówno w dawkach nasycających, jak i podtrzymujących wymaga okresowej kontroli stężenia leku w surowicy krwi – prawidłowe mieszczą się w granicach 0,8–2,0 ng/ml. Za toksyczne uważa się stężenie przekraczające 2,0 ng/ml, nawet jeśli nie ma objawów przedawkowania.

Antidotum w leczeniu ciężkiego zatrucia glikozydami naporstnicy są podawane dożylnie fragmenty Fab przeciwciał wiążących digoksynę. Niska dostępność oraz wysokie koszty tej metody wymagają stosowania innych sposobów leczenia: niefarmakologicznych (czasowa kardiostymulacja, płukanie żołądka z podaniem zawiesiny węgla aktywowanego) oraz farmakologicznych (korekcja zaburzeń elektrolitowych, lidokaina, fenytoina, β -adrenolityk, atropina) [19].

■ Atropina

Atropina jest alkaloidem tropanowym występującym naturalnie w roślinach z rodziny psiankowatych (*Solanaceae*), do których należą: **pokrzyk wilcza jagoda** (*Atropa belladonna*), **bieluń dzięździerzawa** (*Datura stramonium*) oraz **lulek czarny** (*Hyoscyamus niger*).

Po raz pierwszy została wyizolowana w 1831 r. z pokrzyku wilczej jagody. Nazwa substancji aktywnej wywodzi się od jednej z trzech starogreckich bogiń Mojr (Atropos), przecinającej nić ludzkiego życia. W czasach starożytnych atropina była wykorzystywana przez Rzymianki w celach kosmetycznych – po wtarcu wyciągu z pokrzyku wilczej jagody w policzki na pojawiały się rumieńce (skutek rozszerzenia naczyń krwionośnych) [20].

Z kolei w Egipcie i Persji lulek czarny wykorzystywany był do zatruwania strzał. W średniowieczu liście lulkę czarnego służyły przede wszystkim jako środek przeciwbólowy i uspokajający, rzadziej do zwalczania gryzoni w spizarniach.

Zawarta w liściach bielunia dzięździerzawy i lulkę czarnego **skopolamina** do dziś jest wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym do produkcji leków rozkurczowych. Atropina znosi działanie acetylocholiny w przywspółczulnym układzie nerwowym poprzez wybiórczy antagonizm pozazwojowych receptorów cholinergicznych M_1 i M_2 . Odznacza się wielokierunkowym, zależnym od dawki, działaniem narządowym, które obejmuje kolejno: rozszerzenie światła oskrzeli, zwiększenie częstotliwości skurczów mięśnia sercowego (zniesienie stymulującego wpływu nerwu błędnego), zmniejszenie napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego (osłabienie perystaltyki, zmniejszenie wydzielania żołądkowego, efekt przeciwwymiotny i zapierający) oraz pęcherza moczowego (atonia pęcherza moczowego, utrudnione oddawanie moczu) [21].

Podstawowym wskazaniem do stosowania atropiny jest bradykardia, ale nie asystolia (od 2010 r. lek nie jest zalecany w resuscytacji krę-

żeniowo-oddechowej). Atropinę podaje się dożylnie, domięśniowo, podskórnio lub dotchawiczo [22].

Wyjątkowe zastosowanie znajduje w okulistyce, gdzie diagnostycznie służy do badania refrakcji oka u dzieci, a leczniczo do długotrwałego rozszerzania źrenicy w leczeniu zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego (zapobiega powstawaniu zrostów tęczówkowo-soczewkowch) [23].

W zatruciu związkami fosfoorganicznymi, lekami cholinomimetycznymi (agonistami muskarynowymi, inhibitorami acetylocholinoesterazy) bądź grzybami zawierającymi muskarynę, atropina okazuje się lekiem niezastąpionym.

Samo zatrucie atropiną obecnie jest rzadko spotykane. Dochodzi do niego najczęściej wskutek przypadkowego spożycia owoców wilczej jagody, które wyglądem przypominają wiśnie. Objawy zwiastujące zatrucie wynikają z upośledzenia czynności układu przywspółczulnego i względnej przewagi układu współczulnego (przyspieszenie rytmu serca, niepokój i pobudzenie, zarcie, zatrzymanie moczu, suchość błon śluzowych, światłowstręt, zaczerwienienie skóry). Odtrutką w zatruciu atropiną jest fizostygmina (inhibitor acetylocholinoesterazy). Warto wspomnieć, że działanie atropiny osłabiają opisane wyżej glikozydy naparstnicy. Wzmagają zaś trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, blokery receptorów histaminowych, inhibitory MAO, neuroleptyki i benzodiazepiny [24].

■ Podsumowanie

Rosnące zainteresowanie lekami roślinnymi wymaga zwrócenia uwagi nie tylko na ich właściwości lecznicze, ale i toksyczne. Szczególne znaczenie mają zagrażające życiu interakcje, które pojawiają się najczęściej u osób w podeszłym wieku. Zażywają one wiele leków syntetycznych, w tym leki przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne, których działanie ulega nasileniu bądź osłabieniu przez preparaty roślinne.

Niestety, większość osób chorych przewlekłe przyjmuje leki roślinne bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą, co wynika choćby z ich szerokiej dostępności w aptekach i sklepach (leki OTC). Z klinicznego punktu widzenia istotne są przede wszystkim zaburzenia rytmu serca oraz powikłania krwiotoczne i zakrzepowo-zatorowe.

Edukacja pacjentów na temat zagrożeń, jakie niesie ze sobą jednoczesne przyjmowanie preparatów roślinnych z lekami syntetycznymi, wydaje się zatem w pełni uzasadniona.

Autor korespondujący:
dr n. med. Grzegorz Liczner
e-mail: licznergrzegorz@gmail.com
Nadesłano: 25-01-2022

Piśmiennictwo:

- Buchner JA. Allgemeine Deutsche Biographie (ADB). T. 3. Lipsk: Duncker & Humblot, 1876; s. 487. (niem.)
- Dz.U.2021.0.1977 – Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.
- Brzozowska A, Roszkowski W, Pietruszka B, Kałużna J. Witaminy i składniki mineralne jako suplementy diety, [w:] Żywność. Nauka. Technologia. Jakość. 2005;4 (45) Supl.:5-16.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000.
- Montinari MR, Sergio Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary *Vascul Pharmacol.* 2019;113: 1-8.
- Zielonka A, Łoniewski I, Samochowiec L, Juźwiak S. Właściwości farmakologiczne standaryzowanego wyciągu z kory wierzby (*Cortex salicis*). *Postępy Fitoterapii.* 2000;2:23-30.
- García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanan A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 4;11(8): e0160046.
- Turek S. Ziele dziurawca zwyczajnego – składniki czynne i potencjalne zastosowania lecznicze. *Postępy Fitoterapii.* 2005;3-4:80-86.
- Carci F, Crupi R, Drago F i wsp. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and Hypericum extract. *Curr Drug Metab.* 2011;12(6):570-577.
- Rogowska M, Giermaziak W. Wpływ roślin leczniczych na farmakokinetykę i metabolizm leków syntetycznych. *Post Fitoter.* 2018;19(4):274-282.
- Sienkiewicz J, Czarnik-Matusiewicz H, Wiela-Hojeńska A. Zagrożenia fitoterapii ze szczególnym uwzględnieniem preparatów dziurawca. *Pol Merkuriusz Lek.* 2013;35(209):309-12.
- Kalisz O, Wolski T, Gerkowicz M. Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) i jego preparaty w terapii zaburzeń krążenia mózgowego i obwodowego. „*Annales Universitatis Mariae Curie Skłodowska, Lublin – Polonia. Sectio DD*”. LXI (2), s. 11-24, 2006 (pol.)
- Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S i wsp. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extracts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318(4):1072-1078.
- Woroń J. Interakcje leków ziołowych. *Med Dypl.* 2016;25(1):108-113.
- Withering W. An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses, Birmingham, England: M. Swinney, 1785.
- Lee MR (2005). William Withering (1741-1799), a biographical sketch of a Birmingham Lunatic. The James Lind Library [dostęp 2020-05-30] (ang.).
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-533.
- Pyszno-Prokopowicz D, Baranowski R. EKG i naparstnica. *Choroby Serca i Naczyń.* 2009;6(1):42-45.
- Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr.* 2016;39(1):18-20.
- Holzman RS (July 1998). The legacy of Atropos, the fate who cut the thread of life. *Anesthesiology.* 1998;89(1):241-249.
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. National Library of Medicine (US); Bethesda (MD): 2006. Belladonna.
- Wytyczne resuscytacji 2010, Polska Rada Resuscytacji, 2010, ISBN 978-83-89610-10-2.
- Wu PC, Chuang MN, Choi J, Chen H, Wu G, Ohno-Matsui K, Jonas JB, Cheung CMG. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (Lond).* 2019;33(1):3-13.
- Kevin McLendon; Charles V. Preuss. Atropine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.