

Cineol (eukalyptol) v léčbě respiračních onemocnění

Zdeňka Navrátilová

Katedra botaniky PřF UK, Praha

1,8-cineol (eukalyptol) je přírodní terpenická látka získávaná z eukalyptové silice, obsažena je i v dalších druzích rostlin, především z čeledí *Lamiaceae*, *Myrtaceae* a *Zingiberaceae*. Rostliny s obsahem 1,8-cineolu se odedávna používají k léčbě nachlazení a dalších respiračních onemocnění, zažívacích potíží, horečky, infekcí, astmatu, revmatismu a kožních onemocnění. 1,8-cineol se používá v potravinářství, v kosmetice, v parfumerii a ve farmaceutickém průmyslu. Má antimikrobiální, antivirový, mukolytický, protizánětlivý a bronchodilatační účinek a je vhodný pro léčbu respiračních infekcí a dalších onemocnění. Léčivé účinky byly potvrzeny nejen in vitro a v experimentech na zvířatech, ale i v klinických studiích. K dispozici jsou léčivé přípravky i doplňky stravy s obsahem 1,8-cineolu.

Klíčová slova: 1,8-cineol, eukalyptol, respirační onemocnění.

1,8-cineole (eucalyptol) in a therapy of respiratory diseases

1,8-cineole (eucalyptol) is a natural terpenic compound isolated from eucalyptus essential oil, it is present also in other plant species, especially from *Lamiaceae*, *Myrtaceae*, and *Zingiberaceae* family. Plants containing 1,8-cineole have long been used to treat common cold and other respiratory diseases, gastrointestinal complaints, fever, infections, asthma, rheumatism, and skin conditions. 1,8-cineole is used in foods, cosmetics, perfumery, and also in pharmaceutical industry. 1,8-cineole exerts an antimicrobial, antiviral, mucolytic, anti-inflammatory and bronchodilatory effect and is suitable for the treatment of respiratory infections and other diseases. Medicinal effects were confirmed not only in vitro and in animal studies, but also in clinical trials. Medicinal products and dietary supplements containing 1,8-cineole are available.

Key words: 1,8-cineole, eucalyptol, respiratory diseases.

Úvod

Akutní infekce horních cest dýchacích patří mezi nejběžnější onemocnění, a to u dětí i dospělých. Jejich výskyt je sezónní, objevují se zejména v podzimním a zimním období. V 80–90 % jde o infekce virového původu. Průběh většiny těchto infekcí je nekomplikovaný a onemocnění samovolně odezní během 7–10 dní. Léčba je převážně symptomatická a vzhledem k virovému původu není nutná ani vhodná léčba antibiotiky (1).

Antibiotika se podávají při zjištění bakteriálního původce onemocnění či při nasedající bakteriální superinfekci. Po objevu penicilinu a následně dalších antibiotik se zdálo, že problém bakteriálních infekcí je vyřešen. Později se však objevila bakteriální rezistence a s ní nutnost vyvíjet nová léčiva schopná tuto rezistenci překonat. To představuje jednu z největších výzev současné medicíny. Mezi kandidáty na nová léčiva patří i řada látek rostlinného původu, mimo jiné 1,8-cineol,

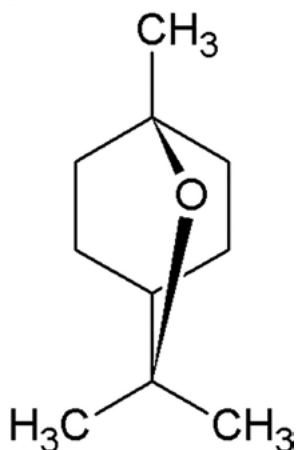
který je předmětem tohoto článku. Ten má kromě antimikrobiálního a antivirového účinku i účinek mukolytický, protizánětlivý, bronchodilatační, sekretomotorický a expektorační a představuje tak vhodnou látku pro léčbu respiračních infekcí. Uplatnit se může i u některých chronických onemocnění, jako je astma či chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) (1, 2, 3).

1,8-cineol a jeho zdroje

1,8-cineol neboli eukalyptol (Obr. 1) je monoterpenický oxid přírodního původu. Chemicky jde o 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oktan, CAS 470-82-6. 1,8-cineol je bezbarvá kapalina kafrové vůně a pálivé, chladivé, kořenité chuti (4). Izolován byl v roce 1870 a jeho struktura byla určena v roce 1896 (5).

1,8-cineol se získává z přírodních zdrojů, protože jeho syntéza je neekonomická. Původně se získával z kajeputové silice (*Melaleuca*

Obr. 1. Chemická struktura 1,8-cineolu



alternifolia, kajeput střídavolistý). V současné době k jeho izolaci slouží silice eukalyptová (*Eucalyptus globulus*, blahovičník kulatoplodý), která obsahuje až 95 % 1,8-cineolu; ještě vyšší obsah 1,8-cineolu má silice z *Eucalyptus kochii* subsp. *borealis*, a to až 97,32 %. 1,8-cineol je přítomen i v silici dalších druhů rostlin, především z čeledi myrtovitých (*Myrtaceae* – *Eucalyptus*, *Callistemon*, *Melaleuca*), hluchavkovitých (*Lamiaceae* – *Thymus*, *Hyptis*, *Salvia*) a zázvorovitých (*Zingiberaceae* – *Alpinia*, *Amomum*, *Hedychium*, *Zingiber*). Silice se z rostlinného materiálu (listy a koncové větvičky blahovičníku *E. globulus*, *E. polybractea* a *E. smithii*) extrahuje destilací s vodní parou a následným čištěním, 1,8-cineol se z ní následně získává vymrazením (2, 4, 6).

1,8-cineol se používá k dochucování potravin a nápojů, k výrobě kosmetiky a parfémů a ve farmaceutickém průmyslu. Eukalyptová silice, ze které se 1,8-cineol získává, je produkována zejména v Austrálii, Číně, Indii, Španělsku a v Portugalsku (4, 7). Eukalyptová silice (*Eucalypti etheroleum*) musí dle lékopisu obsahovat minimálně 70 % 1,8-cineolu. 1,8-cineol je lékopisná látka. Lékopisný název je Cineolum (Cineol), svoji monografii má v Českém lékopisu 2023 i v 11. vydání Evropského lékopisu (Ph. Eur. 11.0) (8, 9, 10).

Tradiční medicína

Léčivé rostliny s vysokým obsahem 1,8-cineolu se odedávna používají v tradiční medicíně napříč různými kulturami, a to především k léčbě respiračních onemocnění, infekcí, zažívacích potíží, horečky, revmatismu a bolesti. Kromě různých druhů blahovičníku (*Eucalyptus* spp.; Obr. 2) jde např. o rozmarýn lékařský (*Salvia rosmarinus*), kafrovník lékařský (*Cinnamomum camphora*), vavřík vznešený (*Laurus nobilis*) či galgán (*Alpinia zerumbet*). Eukalyptové listy a silice se v Austrálii tradičně používají k léčbě nachlazení a dalších infekcí, horečky, kožních problémů, bolestí kloubů a zažívacích potíží (11).

Antimikrobiální a antivirový účinek

1,8-cineol působí proti patogenním bakteriím, a to grampozitivním i gramnegativním (např. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), virům (HSV-1, HSV-2, Influenza A virus) a houbám (*Candida albicans*, rostlinné patogeny *Fusarium oxysporum*, *Fusarium sporotrichioides* a *Aspergillus tubingensis*). Mechanismem antibakteriálního působení je ovlivnění

Obr. 2. Blahovičník kulatoplodý (*Eucalyptus globulus*)



růstu a motility bakterií, inhibice tvorby biofilmů, působí také synergicky s antibiotiky, jako je amoxicilin, gentamicin či penicilin G. Inhibuje rovněž růst různých druhů hub, ovlivňuje tvorbu jejich buněčné stěny, mitochondriální aktivitu a adhezivitu buněk. U chřipkového viru působí synergicky s oseltamivirem a zvyšuje aktivitu IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) (2).

Významné je především synergické působení s antibiotiky, kdy je 1,8-cineol schopen překonat bakteriální rezistenci. U methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) např. poškozuje integritu membrán a zvyšuje jejich permeabilitu, průnik proteinů a nukleových kyselin z buňky a tvorbu ROS a snižuje u nich aktivitu antioxidačních enzymů, čímž je poškozuje (12). U bakterie *Klebsiella pneumoniae* produkující karbapenemázu (KPC-KP) zvyšuje 1,8-cineol permeabilitu membrán a průnik proteinů a nukleových kyselin z buňky a zvyšuje oxidační stres. Elektronová mikroskopie potvrdila poškození buněčné stěny (13). 1,8-cineol snižuje rezistenci vůči antibiotikům také u bakterií produkujících β -laktamázu (14).

Také výsledky testování eukalyptové silice proti různým kmenům rezistentních bakterií přinesly pozitivní výsledky (9).

Bronchodilatační, mukolytický, sekretomotorický a expektorační účinek

In vitro působí 1,8-cineol na izolovaných morčecích a potkaních bronších myorelaxačně. Myorelaxačně působí také na tkáň morčecího žaludku. Předpokládá se, že 1,8-cineol působí jako reverzibilní kompetitivní antagonist na histaminových receptorech (2).

U plic vystavených tabákovému kouři 1,8-cineol snižoval expresi proteinu MUC5AC (BALF, Bronchoalveolar Lavage Fluid). 1,8-cineol

také snižuje expresi genů MUC2 a MUC19 a aktivitu NF- κ B. Na ex vivo kultuře lidských nosních buněk inkubovaných s lipopolysacharidy (LPS) 1,8-cineol signifikantně snižoval množství pohárkových buněk a sekreci hlenu, což podporuje myšlenku, že cineol snižuje bronchiální hypersekreci díky inhibici cytokinů. Podobné výsledky byly získány v experimentu na morčatech vystavených ovalbuminu, kde inhalovaný 1,8-cineol snižoval konstrikci průdušek, redukoval hladinu IL-1 β , TNF- α a inhiboval agregaci eosinofilů a neutrofilů v BALF. 1,8-cineol také podporuje vykašlávání (2).

Antioxidační, protizánětlivý a imunomodulační účinek

1,8-cineol působí jako scavenger volných kyslíkových radikálů a chrání buňky před poškozením oxidačním stresem. Zvyšuje i aktivitu antioxidačních enzymů, jako je superoxid dismutáza, glutathion peroxidáza a kataláza. U RAW264.7 buněk (myší buněčná linie makrofágů) redukoval 1,8-cineol hladinu ROS. 1,8-cineol také snižuje hladinu malondialdehydu a inducibilní NO syntázy (iNOS) a snižuje peroxidaci lipidů (2).

Na protizánětlivém účinku 1,8-cineolu se podílí více mechanismů. 1,8-cineol snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, IL-1 β , TNF- α či IL-17 A. Snižuje rovněž expresi cyklooxygenázy 2 (COX-2) a inducibilní NO syntázy (iNOS) na úrovni mRNA i proteinů a zvyšuje hladinu protizánětlivého cytokinu IL-10 (2).

U astmatiků 1,8-cineol snižuje uvolňování prostaglandinu E2 a leukotrienu B4 z buněk (3). 1,8-cineol rovněž snižuje roztočem *Dermatophagoides pteronyssinus* vyvolanou produkci cytokinů a expresi intracelulárního TLR-4 v lidských buňkách bronchiálního epitelu. U myšího modelu 1,8-cineol snižoval hyperreaktivitu dýchacích cest a počet eosinofilů v BALF a snižoval produkci prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-13 a IL-17 A. 1,8-cineol tak představuje slibnou látku s protialergickým účinkem (2).

1,8-cineol ovlivňuje i aktivitu imunitních buněk, jako jsou makrofágy M2 a neutrofilů, a inhibuje IgE aktivovanou aktivaci bazofilů. Ve studii na myších 1,8-cineol potlačoval degranulaci žírných buněk (2).

Další léčivé účinky

Kromě výše uvedených účinků 1,8-cineolu byl zaznamenán také účinek analgetický, anestetický, protinádorový, sedativní, anxiolytický, antidepressivní, neuroprotektivní, hypotenzivní, hypolipidemický, anti-diabetický, spasmolytický a gastroprotektivní. Tyto účinky však zatím nebyly ověřeny v klinických studiích. Další výzkum probíhá (2, 6).

Klinické studie

Účinky na respirační systém byly hodnoceny i v několika klinických studiích.

V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 152 pacientech (18–70 let) trpících rinosinuitidou dostávala jedna polovina pacientů placebo, druhá polovina 1,8-cineol 200 mg 3x denně po dobu 7 dní; k léčbě nazální obstrukce pacienti používali sprej s xylo-metazolinem. Celkové skóre příznaků bylo hodnoceno před započatím léčby a poté po 4 a 7 dnech. Na začátku studie bylo průměrné skóre

příznaků 15,6 u obou skupin. Po 4 dnech léčby bylo skóre u skupiny užívající cineol $6,9 \pm 2,9$, u placebo skupiny $12,2 \pm 2,5$. Po 7 dnech bylo skóre $3,0 \pm 2,8$, resp. $9,2 \pm 3,0$. Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ($p < 0,0001$). U 5 pacientů léčených cineolem se vyskytly nežádoucí účinky, které však s léčbou pravděpodobně nesouvisely (bolest hlavy, bolest uší, epistaxe) (15).

V další dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl sledován účinek 1,8-cineolu u dospělých pacientů (18–70 let) trpících akutní bronchitidou. Pacienti dostávali dávku 3x denně 200 mg 1,8-cineolu, resp. placebo po dobu 10 dní. Po 4 dnech léčby vykazovala skupina pacientů užívající 1,8-cineol oproti placebo skupině signifikantní zlepšení symptomů (Bronchitis-Sum-Score) ($p = 0,0383$). U frekvence kašle byla hladina významnosti $p = 0,0001$. Z nežádoucích účinků byla zaznamenána bolest žaludku; další nežádoucí reakce pravděpodobně s léčbou nesouvisely (pálení očí, bolest hlavy) (16).

V otevřené randomizované studii na 132 pacientech s akutní bronchitidou nebo tracheobronchitidou dostávali pacienti ingavirin 90 mg/den po dobu 4–9 dní; cineolová skupina (66 pacientů) dostávala navíc 3x denně 200 mg 1,8-cineolu (Soledum). Hodnocena byla frekvence kašle (Cough Frequency Assessment Scale) a celkové skóre Bronchitis Severity Scale (BSS). Po ukončení léčby byla absence kašle zaznamenána u 14 pacientů z cineolové skupiny (21,5 %) a u 4 pacientů z kontrolní skupiny (6,2 %); rozdíl byl signifikantní ($p = 0,0203$). Signifikantní rozdíl byl i u dalších parametrů, jako je dyspnea, bolest na hrudi, produkce sputa a celkové skóre BSS. Objevily se pouze mírné vedlejší účinky, jako je nevolnost (17).

V otevřené nerandomizované explorační studii byl hodnocen účinek 1,8-cineolu (Soledum, 200 mg 3x denně) u 329 dospělých pacientů (18–70 let) trpících běžným nachlazením. Hodnocení účinnosti bylo prováděno pomocí dotazníku Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-11), průměrná délka léčby byla $9,6 (\pm 3,4)$ dne. Při časném nasazení léčby (do 12 hod. od prvních příznaků) došlo k redukci symptomů o 38 %, zkrácení délky onemocnění a k rychlejšímu návratu původní kvality života. Snášenlivost byla velmi dobrá, nežádoucí účinky se projevíly pouze u 4,3 % pacientů (18).

Na základě výše uvedených studií se 1,8-cineol jeví jako účinná a bezpečná léčba akutních respiračních onemocnění, jako je rinosinuitida či bronchitida.

V dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 32 pacientech (32–75 let) trpících těžkým astmatem byl hodnocen protizánětlivý účinek 1,8-cineolu. Všichni pacienti užívali kortikosteroidy p. o. (prednisolon 5–24 mg) a další léčiva (inhalační kortikosteroidy ve vysoké dávce, inhalační β -agonisté, theofylin). Pacienti dostávali ke stávající medikaci 1,8-cineol v dávce 3x denně 200 mg nebo placebo. Vyšetření probíhalo na počátku studie a poté ve 3., 6., 9. a 12. týdnu léčby. U pacientů byla každé 3 týdny redukována dávka prednisolonu o 2,5 mg. Po redukci dávky došlo u placebo skupiny k výraznějšímu zhoršení symptomů astmatu oproti cineolové skupině, rozdíl byl signifikantní ($p = 0,0063$). Léčba byla dobře snášena, z nežádoucích účinků se vyskytlo pálení žáhy a gastritida (19). Ve starší studii týchž autorů se potvrdilo protizánětlivé působení 1,8-cineolu, a to ex vivo u monocytů, u kterých došlo k inhibici syntézy zánětlivých mediátorů, metabolitů kys. arachidonové (LTB4 a PGE2) (20).

V další dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 240 pacientech (18–65 let) s astmatem byl také podáván 1,8-cineol v kombinaci se standardní léčbou (inhalační kortikosteroidy, inhalační β -agonisté, inhalační anticholinergika, theofylin). Pacienti dostávali 3x denně 200 mg 1,8-cineolu nebo placebo. Vyšetření plicních funkcí proběhlo v 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Po 6 měsících podávání 1,8-cineolu došlo ke zvýšení FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second, usilovný expirační objem za jednu sekundu) o 0,3 l, u placebo skupiny o 0,2 l ($p = 0,0398$). Došlo i ke zlepšení dalších symptomů, jako je noční astma a kvalita života. Při statistické analýze zahrnující všechna data byl rozdíl mezi skupinami statisticky významný ($p = 0,0027$). Z nežádoucích účinků se objevil průjem, pálení žáhy a kopřivka. Výsledky naznačují, že cineol by mohl sloužit jako vhodný doplněk při léčbě astmatu (21).

Jedna dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinek 1,8-cineolu také u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Pacientů bylo 242 (40–80 let) a dostávali 3x denně 200 mg 1,8-cineolu nebo placebo po dobu 6 měsíců, a to jako doplněk ke stávající medikaci (inhalační β -agonisté, inhalační anticholinergika, inhalační kortikosteroidy, theofylin). Během 6 měsíců se exacerbace onemocnění objevila u 31 pacientů užívajících cineol (28,2 %) a u 50 pacientů užívajících placebo (45,5 %). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní, a to v počtu ($p = 0,0016$) a tíži exacerbací ($p = 0,0025$). Během exacerbace bylo podávání kortikosteroidů nutné u 17 pacientů z cineolové skupiny a u 25 pacientů z placebo skupiny, rozdíl však nebyl statisticky významný. Z nežádoucích účinků se objevilo pálení žáhy, nauzea a průjem (22).

Toxicita, nežádoucí účinky, interakce

1,8-cineol patří mezi slabě toxické látky. LD50 1,8-cineolu je u potkanů 2 480 mg/kg p. o. a u myši 3 849 mg/kg p. o. (5, 23). V jiných studiích byla LD50 u potkanů 1 560 mg/kg p. o. a u myši 1 750 mg/kg p. o. Při podávání vysokých dávek dochází k poškození jater a ledvin, cyanóze, sedaci, průjmu, křečím, stuporu, poruchám životních funkcí až smrti. V testech subakutní toxicity byl 1,8-cineol podáván potkanům po dobu 50 dní (až 1 000 mg/kg), nedošlo k žádným závažným nežádoucím reakcím; zaznamenány však byly drobné histopatologické změny na orgánech. V testech reprodukční toxicity došlo po podávání 1,8-cineolu ke snížení hmotnosti březích samic i počtu a hmotnosti plodů. Je třeba další výzkum (24). Nejsou k dispozici žádné odborné studie týkající

se bezpečnosti podávání 1,8-cineolu během těhotenství a laktace u lidí. U těhotných a kojících žen lze přípravky s obsahem cineolu užít teprve na základě pečlivého zvážení poměru očekávaného přínosu a možných rizik (25).

U člověka byly pozorovány příležitostné intoxikace eukalyptovou silicí. Jako nejnižší letální dávka se uvádí 4–5 ml, u 10letého dítěte způsobilo smrt požití 1,9 g silice (26).

1,8-cineol ovlivňuje aktivitu některých isoenzymů CYP450, nelze tedy vyloučit interakce s léčivými metabolizovanými těmito enzymy. U zdravých dobrovolníků např. zvyšoval clearance aminopyrinu (9).

V USA má 1,8-cineol status GRAS (generally recognized as safe). Pro využití v potravinářství je povolen i v Evropské unii, a to v maximální koncentraci v jídle 5 mg/kg, s výjimkou cukrovinek (15 mg/kg) a alkoholických nápojů (50 mg/kg) (26).

Přípravky

V České republice je na trhu volně prodejný léčivý přípravek Soledum, který obsahuje 200 mg 1,8-cineolu v jedné želatinové tobolce a je určen k léčbě příznaků akutní bronchitidy i sinusitidy a také běžného nachlazení u dospělých a dospívajících starších 12 let. Užívá se 3x denně 1 tobolka. Děti od 6 let mohou užívat přípravek Soledum 100 mg (3x denně 1 tobolka). K dispozici je i doplněk stravy s obsahem 1,8-cineolu. 1,8-cineol je také součástí vícesložkového přípravku Rowachol, který je určen k léčbě onemocnění jater, žlučníku a žlučových cest, a Rowatinex, určeného k léčbě onemocnění ledvin a močových cest.

1,8-cineol je rovněž jednou ze složek nosních sprejů Sinex Vicks Aloe a Eukalyptus, Muconasal Plus, Otrivin Menthol a Afrin.

Závěr

1,8-cineol je přírodní terpenická látka získávaná z eukalyptové silice. Vykazuje řadu příznivých účinků na zdraví, uplatnění našel zejména v terapii akutních respiračních onemocnění. 1,8-cineol působí mukolyticky, bronchodilatačně, protizánětlivě, antimikrobiálně a imunomodulačně. Významné je rovněž jeho synergické působení s antibiotiky, kde je u rezistentních kmenů dokonce schopen překonat bakteriální rezistenci. Pozitivní působení potvrdily klinické studie také u pacientů trpících astmatem či CHOPN.

LITERATURA

1. Fojtů H. Současná doporučení v prevenci a léčbě sezonních respiračních onemocnění. *Med praxi*. 2021;18(5):322-6.
2. Hoch CC, Petry J, Griesbaum L, et al. 1,8-cineole (eucalyptol): A versatile phytochemical with therapeutic applications across multiple diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023 Nov;167:115467.
3. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1737-1753.
4. Lewis RA, Larrañaga MD, Lewis RA Sr. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* 16th Ed. Wiley 2016; 1568 p.
5. O'Neil MA, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ (eds.). *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 15th ed. Royal Society of Chemistry 2013; 2708 p.
6. Cai ZM, Peng JQ, Chen Y, et al. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. *J Asian Nat Prod Res*. 2021 Oct;23(10):938-54.
7. Tisserand R, Young R. *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals* 2nd ed. Churchill Livingstone 2013; 800 p.
8. Martin J, Dušek J. Variabilita a využití silic z Eucalyptus spp. *Prakt lékáren*. 2007;3(5):238-239.
9. Mączka W, Duda-Madej A, Górny A, et al. Can Eucalyptol Replace Antibiotics? *Molecules*. 2021 Aug 14;26(16):4933.
10. Kolektiv autorů. *Český lékopis 2023*. Grada, Praha 2023;4464 p.
11. van Wyk B-E, Wink M. *Medicinal Plants of the World*. Timber Press, Portland, Oregon, USA 2005;480 p.
12. Merghni A, Belmamoun AR, Urcan AC, et al. 1,8-Cineol (Eucalyptol) Disrupts Membrane Integrity and Induces Oxidative Stress in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jul 6;12(7):1388.
13. Moo CL, Osman MA, Yang SK, et al. Antimicrobial activity and mode of action of 1,8-cineol against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep*. 2021 Oct 21;11(1):20824.
14. Akhmouch AA, Hriouech S, Mzabi A, et al. Synergistic Action of AMX Associated with 1,8-Cineole and Its Effect on the ESBL Enzymatic Resistance Mechanism. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 26;11(8):1002.
15. Kehr W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):738-42.

Inzerce

16. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9:25.
17. Kardos P, Khaletskaia O, Kropova O. Efficacy and safety of Cineole (Soledum®) in the treatment of patients with acute bronchitis: results of an open-label randomized clinical phase III study. *Clin Phytosci*. 2021;7:83.
18. Michalsen A, Goldenstein K, Kardos P, et al. The impact of cineole treatment timing on common cold duration and symptoms: Non-randomized exploratory clinical trial. *PLoS One*. 2024 Jan 18;19(1):e0296482.
19. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, et al. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med*. 2003 Mar;97(3):250-6.
20. Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L, et al. Antiinflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *Eur J Med Res*. 1998 Sep 17;3(9):407-12.
21. Worth H, Dethlefsen U. Patients with Asthma Benefit from Concomitant Therapy with Cineole: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *J Asthma*. 2012 Oct;49(8):849-53.
22. Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res*. 2009 Jul 22;10(1):69.
23. Xu J, Hu ZQ, Wang C, et al. Acute and subacute toxicity study of 1,8-cineole in mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Mar 15;7(4):1495-501.
24. Caldas GF, Limeira MM, Araújo AV, et al. Repeated-doses and reproductive toxicity studies of the monoterpene 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2016 Nov;97:297-306.
25. Sliva J. Cineol a jeho uplatnění v léčbě respiračních onemocnění. *Remedia*. 2023;33:62-64.
26. EC (European Commission), Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on eucalyptol. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/20 ADD2 Final 2002. Available from: https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/fs_food-improvement-agents_flavourings-out126.pdf [cited 2024 Mar 14].