

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).