

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmakologie a toxikologie

**LIEČBA PRODUKTÍVNEHO KAŠĽA PRÍRODNÝMI LÁTKAMI**

Diplomová práca

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Hradec Králové 2022

Natália Čontofalská

**Prehlásenie:**

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetky zdroje a literatúra, z ktorých som pri spracovaní čerpala sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Táto práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Natália Čontofalská

**Pod'akovanie:**

Na tomto mieste by som rada pod'akovala svojej školiteľke a vedúcej diplomovej práce doc. PharmDr. Jane Pourovej, Ph.D. za rady, usmernenie a cenné pripomienky pri vypracovaní tejto diplomovej práce.

Ďalej by som chcela pod'akovať všetkým, ktorí ma počas môjho štúdia podporovali.

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Študentka: Natália Čontofalská

Školiteľ: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Liečba produktívneho kašľa prírodnými látkami

Kašeľ je fyziologický obranný reflex a je symptómom mnohých ochorení, a to akútnych aj chronických. Kašeľ sa dá rozdeliť na suchý, dráždivý a produktívny. Na liečbu produktívneho kašľa je možné využiť aj klasické liečivá a aj liečivé rastliny. Liečivé rastliny obsahujú rôzne skupiny látok a niektoré z nich majú expektoračné účinky. Najčastejšie to sú látky zo skupín saponínov, silíc a flavonoidov. V tejto diplomovej práci sú uvedené a zhrnuté dostupné informácie z odbornej literatúry a výsledky mnohých farmakologických experimentov a klinických štúdií, ktoré potvrdzujú ich účinky. Niektoré zdroje odbornej literatúry vysvetľujú aj mechanizmus pôsobenia látok s expektoračnými účinkami. Opisujú aj iné účinky týchto rastlín, ktoré môžu prispieť k ich terapeutickému využitiu.

## **Abstract**

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Natália Čontofalská

Supervisor: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Title of diploma thesis: Natural drugs in the treatment of productive cough

Cough is a physiological defensive reflex and it is also a symptom of many acute or chronic diseases. Cough can be categorized as dry irritant or productive. Productive cough can be treated by conventional drugs and medicinal plants. Medicinal plants contain various types of chemicals and some of them have expectorant properties. Chemical constituents are commonly members of saponin, flavonoid or essential oil groups. This diploma thesis presents summary of the most important results and information from literature, pharmacological experiments and clinical studies confirming their efficiency. Some of the articles provide explanation of mechanism of action of the chemicals with expectorant properties. Other effects of these plants may also contribute to the therapeutic effect.

# Obsah

1	Zoznam skratiek .....	8
2	Úvod a cieľ práce.....	10
3	Teoretická časť .....	11
3.1	Kašeľ.....	11
3.1.1	Liečba produktívneho kašľa .....	12
3.2	<i>Eucalyptus globulus</i> .....	15
3.2.1	<i>Eucalypti aetheroleum</i> .....	15
3.3	<i>Foeniculum vulgare</i> var. <i>dulce</i> , <i>F. vulgare</i> var. <i>vulgare</i> .....	20
3.3.1	<i>Foeniculi amari fructus</i> , <i>Foeniculi dulcis fructus</i> .....	20
3.3.2	<i>Foeniculi amari fructus aetheroleum</i> .....	20
3.4	<i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>G. inflata</i> , <i>G. uralensis</i> .....	25
3.4.1	<i>Liquiritiae radix</i> .....	25
3.5	<i>Grindelia squarrosa</i> , <i>G. humilis</i> .....	28
3.5.1	<i>Grindeliae herba</i> .....	28
3.6	<i>Hedera helix</i> .....	31
3.6.1	<i>Hederae folium</i> .....	31
3.7	<i>Marrubium vulgare</i> .....	36
3.7.1	<i>Marrubii herba</i> .....	36
3.8	<i>Mentha x piperita</i> .....	41
3.8.1	<i>Menthae piperitae aetheroleum</i> .....	41
3.9	<i>Pimpinella anisum</i> .....	46
3.9.1	<i>Anisi fructus</i> .....	46
3.9.2	<i>Anisi aetheroleum</i> .....	48
3.10	<i>Polypodium vulgare</i> .....	51
3.10.1	<i>Polypodii rhizoma</i> .....	51
3.11	<i>Primula veris</i> , <i>P. elatior</i> .....	53
3.11.1	<i>Primulae flos</i> .....	53
3.11.2	<i>Primulae radix</i> .....	55
3.12	<i>Sisymbrium officinale</i> .....	57
3.12.1	<i>Sisymbrii officinalis herba</i> .....	57
3.13	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>T. zygis</i> .....	59
3.13.1	<i>Thymi herba</i> .....	59
3.13.2	<i>Thymi aetheroleum</i> .....	63

3.14	<i>Verbascum thapsus</i> , <i>V. densiflorum</i> , <i>V. phlomoides</i> .....	66
3.14.1	<i>Verbasci flos</i> .....	66
4	Diskusia .....	69
5	Záver.....	71
6	Literatúra.....	72

## 1 Zoznam skratiek

5-HETE	5-hydroxyeikosatetraenová kyselina
COX-1	Cyklooxygenáza 1
COX-2	Cyklooxygenáza 2
DMSO	Dimetylsulfoxid
DPPH	2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl
FVC	Usilovná vitálna kapacita
HIV-1	Ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti 1
ICAM-1	Intercelulárna (mezibunková) adhezívna molekula 1
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL-1	Interleukín 1 $\beta$
IL-4,	Interleukín 4
IL-5	Interleukín 5
IL-8	Interleukín 8
IL-10	Interleukín 10
iNOS	Indukovateľná syntáza oxidu dusnatého
LCT4	Leukotrién C <sub>4</sub>
LPS	Lipopolysacharid
MIC	Minimálna inhibičná koncentrácia
NO	Oxid dusnatý
NF- $\kappa$ B p65	Nukleárny faktor NF-kappa-B podtypu p65
PEF	Vrcholový výdychový prietok
PIF	Vrcholový nádychový prietok
ROS	Reaktívne formy kyslíka



terc-BOOH	Terc-butyl hydroperoxid
TGF- $\beta$	Transformačný rastový faktor $\beta$
TLR-4	Toll-like receptor 4
TNF- $\alpha$	Tumor nekrotický faktor $\alpha$
UAR	Odpor horných dýchacích ciest

## 2 Úvod a cieľ práce

Kašeľ je obranným reflexom a jeden z častých symptómov akútnych aj chronických ochorení rôznej etiológie. Výskyt v populácii je častý a na jeho liečbu sa používajú nie len klasické liečivá, ale aj rada tradičných rastlinných prostriedkov prírodného pôvodu.

Cieľom tejto práce je zhrnúť dostupné informácie o liečivých rastlinách, ktoré sa používajú ako expektorancia. Pozornosť je zamierená na farmakologické štúdie, ktoré vypovedajú a dokazujú účinky týchto rastlín alebo ich obsahových látok. V diplomovej práci sú zahrnuté *in vivo* aj *in vitro* štúdie základného výskumu a tiež klinické štúdie.

### 3 Teoretická časť

#### 3.1 Kašeľ

Kašeľ je fyziologický obranný reflex organizmu, ktorého úlohou je zachovať priechodnosť dýchacích ciest a odstraňovať škodlivé, dráždivé látky alebo prekážky v dýchacích cestách (Nosálova et al. 2006). Kašeľ môže byť vyvolaný aj vôľou, ale aj vôľou potlačený. Kašeľ môže vyvolať mnoho dráždivých stimulov. Tieto stimuly sú buď endogénne alebo exogénne, prípadne kognitívne. Medzi endogénne stimuly patrí hlien, zápalové procesy v dýchacích cestách alebo aj refluxát z tráviaceho traktu. Medzi exogénne stimuly reflexu kašľa patria cudzie látky ako parfum, látky v dyme alebo zmena teploty prostredia. Pri reflexe kašľa sa do procesu zapája nervový systém, ale pri vedomej kontrole a vyvolaní kašľa je regulácia reflexu zložitejšia. Ľudia vedia kašeľ vyvolať, či už bez prítomnosti alebo s prítomnosťou stimulu v dýchacích cestách, ovládať jeho intenzitu a tiež potlačiť kašeľ aj na určitú dobu (Lee et al. 2021).

Pri tomto reflexe sa v dýchacích cestách vytvorí prúd vzduchu s vysokou rýchlosťou za účelom vyčistiť dýchacie cesty a zabezpečiť ich priechodnosť. Prúd vzduchu vzniká kontrakciou svalstva v dýchacích cestách pri zatvorenej *glottis*, čím vzniká vysoký subglottický tlak (Yanagihara et al. 1966). Pri kašľaní dochádza najprv k nádychu, následne dochádza k uzatvoreniu *glottis* a vzniku tlaku. Pri prudkom otvorení *glottis* dochádza k uvoľneniu vzduchu vysokou rýchlosťou a nasleduje výdychová fáza a fáza plató. Počas procesu kašľania môže dochádzať k viacerým výdychovým fázam na jeden nádych. Počas uzavretia *glottis* vznikajú v dýchacích cestách sily na vypudenie obštrukcie a počas fázy plató sa prekážka posúva smerom von z dýchacích ciest. Počas opakujúcich sa otvorení *glottis* a fázy plató sa prekážka posúva, až kým nie je vypudená (Lee et al. 2021).

Reflex kašľa je spôsobený stimuláciou bronchopulmonárnych C-vlákien a mechanicky citlivých alebo na kyselinu citlivých myelinizovaných mechanoreceptorov. Ich stimulácia vyvoláva kašeľ a ich aktivácia zvyšuje citlivosť na iné stimuly, ktoré vyvolávajú kašeľ. Na regulácii sa tiež podieľajú bronchopulmonárne a vagálne aferentné nervy a nervové zakončenia v horných dýchacích cestách, pharynxu a ezofágu, paranazálnych dutinách, vo vonkajšom zvukovode a mnohých ďalších orgánoch a miestach v ľudskom tele (Canning et al. 2014).

Kašeľ sa dá kategorizovať podľa viacerých kritérií:

- a) Podľa typu kašľa:
  - a. Neproduktívny, suchý - kašeľ je dráždivý a pacient nevykašľáva, prípadne len zriedka. Pri liečbe sa hlavne uplatňujú látky tlmiace kašeľ (antitusiká).
  - b. Produktívny, vlhký – pri kašli pacient vykašľáva sputum a sekret zo slizníc dýchacích ciest. V terapii sa hlavne využívajú expektoračné látky (Nosalova et al. 2006).
- b) Podľa dĺžky trvania symptómov:
  - a. Akútny (do 3 týždňov) – jeho intenzita sa postupne znižuje a u pacientov je tento typ kašľa pozorovaný ako symptóm pri akútnych ochoreniach respiračného systému napríklad pri virálnych infekciách a bakteriálnych infekciách (nachladnutie, rinitída,..). Liečba kašľa býva symptomatická.
  - b. Subakútny (3-8 týždňov) – liečba závisí na ochorení, ktoré spôsobuje symptóm.
  - c. Chronický (viac ako 8 týždňov) – ochorenia, ktorých symptómom je chronický kašeľ sú chronická bronchitída, bronchiálny tumor, absces v pľúcach, poruchy obehu a stagnácia krvi v pľúcach, astma, gastroezofagálny reflux. Pri chronickom kašli nie je odporúčaná symptomatická liečba, ale je dôležité liečiť ochorenie, ktoré kašeľ vyvoláva (Nosalova et al. 2006).

V tejto diplomovej práci sa budem venovať liečbe produktívneho kašľa.

### **3.1.1 Liečba produktívneho kašľa**

Kašeľ sa dá farmakologicky ovplyvniť na viacerých úrovniach. Niektoré liečivé látky potlačujú kašeľ na úrovni receptorov v dýchacích cestách. Tieto receptory sa nachádzajú v dýchacích cestách a reagujú na mechanickú stimuláciu. Receptory v menších bronchoch reagujú na mechanickú stimuláciu. Reflex sa dá ovplyvniť farmakologicky na úrovni aferentných a eferentných nervov i centrálné. Niektoré farmakologicky aktívne látky pôsobia na efekty v dýchacích cestách a tým zabezpečujú brochodilatačný efekt a tiež protizápalový efekt. Mukoaktívne látky ovplyvňujú vlastnosti sekretu (fyzikálne aj chemické), ale neovplyvňujú receptory v dýchacích

cestách vyvolávajúce reflex kašľa. Niektoré látky svojimi zvlhčujúcimi vlastnosťami pôsobia na sliznice a znižujú iritáciu (Nosalova et al. 2006).

Pri terapii vlhkého kašľa sa využívajú látky, ktoré majú expektoračné vlastnosti. Ich pôsobenie sa dá rozdeliť na:

- Sekretolytické – zvyšujú sekréciu hlienu, ktorý má vo výsledku nižšiu viskozitu.
- Mukolytické – ovplyvňujú fyzikálne a chemické vlastnosti sekrétu, štiepia disulfidové väzby v glykoproteínových reťazcoch a hlien má nižšiu viskozitu.
- Sekretomotorické – tieto látky zvyšujú ciliárnu aktivitu a klírens (Franova et al. 2006).

Prírodné látky, ktoré majú expektoračné vlastnosti obsahujú skupiny nižšie uvedených látok a pripisujú sa im tieto mechanizmu účinku:

- Saponíny – obsahujú cukornú zložku a aglykón. Aglykón nesie farmakologický účinok. Látky sa podávajú perorálne a dráždia nervové zakončenia *nervus vagus* a reflexne stimulujú produkciu hlienu a tiež dráždia centrum pre dýchanie a kašeľ.
- Flavonoidy – tieto látky sa skladajú z glykozidovej zložky a aglykónu. Majú spazmolytickú aj antiflogistickú aktivitu. Taktiež vykazujú antioxidačné vlastnosti, teda majú schopnosť inhibovať oxidačný stres a redukujú aktivitu cholinesterázy a xantinoxidázy.
- Silice – majú chemickú štruktúru terpenoidov a prchavé vlastnosti. V organizme dráždia tkanivá napríklad epitel dýchacích ciest. Toto dráždenie zvyšuje sekréciu buniek. Taktiež majú schopnosť zvyšovať ciliárnu aktivitu a majú antibakteriálny a antiflogistický účinok (Franova et al. 2006).

Rastlinné drogy obsahujú viacero skupín látok napríklad saponíny a flavonoidy, a tým sa podporuje ich terapeutický účinok.

Pred zahájením terapie je dôležité rozoznať primárnu príčinu kašľa, pretože samotný symptóm kašľa sa vyskytuje u viacerých typov ochorení: akútne infekčné ochorenia dýchacích ciest, astma, chronická obštrukčná pľúcna choroba, laryngitída, bronchiektázie, intersticiálne pľúcne choroby, gastroezofagálny reflux, alergie brochokonstrikcia ako alergická reakcia napríklad na podané liečivo. Kašeľ je niekedy nežiadúcim účinkom užívania niektorých skupín látok napríklad beta blokátory alebo inhibítory enzýmu angiotenzín-konvertázy. Niektoré príčiny kašľa môžu naznačovať

život ohrozujúci stav: pľúcna embólia, zlyhávanie srdca, mozgová príhoda, aspirácia cudzieho telesa,... (Vranová a Vašut 2018).

Niektoré z týchto ochorení vyžadujú špecifickú terapiu a diagnostiku a nastavenie terapie špecialistom. Liečba je pri týchto ochoreniach kauzálna (napr. pomocou antibiotík, kortikosteroidov, antiastmatík,...). Terapia pomocou expektorancií a antitusík je len symptomatická liečba symptómu kašľa. Dôležité sú tiež režimové opatrenia a hydratácia. Pri terapii sa využívajú aj fytofarmaká a tie sa dajú legislatívne rozdeliť do dvoch skupín. Prvú skupinu tvoria registrované liečivé prípravky, ktorých účinnosť je podložená klinickými štúdiami a druhú skupinu tvoria tradičné rastlinné liečivé prípravky a ich použitie je na základe skúseností z dlhodobého používania. Údaje o tradičnom použití musia byť dostatočné a dokazovať, že prípravok nie je škodlivý alebo je účinnosť prípravku zrejmá na základe dlhodobého používania a skúseností (Vranová a Vašut 2018). V hlavnej časti diplomovej práce sa budem venovať najdôležitejším liečivým rastlinám, ktoré sa používajú k liečbe produktívneho kašľa. Jednotlivé rastliny sú zoradené abecedne podľa latinského názvu.

## 3.2 *Eucalyptus globulus*

### Rastlina

Rastlina je rozkonárený ker, ale môže sa zmeniť na strom rôznych výšok s vysokým, rovným kmeňom. Spodná kôra je hrubá, sivastá alebo hnedastá, ale horná kôra je hladká bledá často s modrastým alebo žltkastým nádychom. Dospelé listy sú stopkaté, kopijovité alebo úzko kopijovité a zelené. Podobný odtieň zelenej je na hornom aj spodnom povrchu (Boland et al. 1984). Listy majú protistojné postavenie. Súkvetie je jednoduché, zvyčajne jednokveté. Stopka niekedy chýba alebo je veľmi krátka a hrubá (Cabi 2019).

### 3.2.1 *Eucalypti aetheroleum*

#### Droga

Droga sa získava destiláciou vodnou parou a rektifikáciou čerstvých listov a koncových častí stonky materskej rastliny. Získaná silica má gáfrovú a aromatickú vôňu (WHO 2002).

#### Obsahové látky

Podľa European Pharmacopoeia 7th ed. 2012:

- 1,8-cineol (nie menej ako 70,0 %),
- $\alpha$ -pinén (0,05-10,0 %),
- $\beta$ -pinén (0,05-1,5 %),
- sabinén (maximum 0,3 %),
- $\alpha$ -felandrén (0,05-1,5 %),
- limonén (0,05-15,0 %),
- gáfor (maximum 0,1 %).

Hlavnou zložkou je cineol (eukalyptol, 1,8-cineol) (WHO 2002).

#### Mechanizmus účinku

Keďže droga obsahuje silice, ktoré dráždia sekréčné bunky v epitelových cestách, zvyšuje sa ich sekrécia a urýchľuje sa pohyb cilií (Franova et al. 2006).

V roku 1946 Boyd a Pearson skúmali účinky eukalyptového oleja podávaného perorálne na morčatách v dávkach 10, 50, 100 mg/kg a výsledky ukázali zvýšenú sekréciu tekutín v respiračnom systéme. Najvyššia efektívna koncentrácia bola 50 mg/kg. Odporúčaná dávka pre človeka je 10 mg/kg eukalyptového oleja.

Štúdia *in vitro* skúmala aktivitu epitelových buniek s cíliami. Výter z nosnej dutiny bol umiestnený na sklíčko a vystavený eukalyptovému oleju po dobu 2, 5, 10, 20 minút. Výsledky ukázali zvýšenie pohybu cilií o 20 % pri vystavení eukalyptovému oleju počas doby 10 minút pri koncentrácii 0,2 % (2 000 µg/ml) (Neher et al. 2008). Ďalšia štúdia hovorí o znížení medzipovrchového napätia medzi vodou a vzduchom v prostredí s parami eukalyptového oleja (Zänker et al. 1980).

Dorow v roku 1989 študoval účinok 4-dňovej terapie. Počas štúdie bola pacientom 4-krát denne perorálne podávaná dávka 200 mg 1,8-cineolu. Subjektami štúdie bolo 12 pacientom s diagnózou chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby. Po 60 minútach a 120 minútach sa pri porovnaní zistilo významné zlepšenie mukociliárnej aktivity oproti začiatku experimentu.

Grimm v roku 1987 uskutočnil placebom kontrolovanú štúdiu o účinnosti inhalovaného 1,8-cineolu (3-krát denne 20 kvapiek po dobu 3-5 minút) u desiatich pacientov s chronickou bronchitídou, troch pacientov s akútnou bronchitídou a jedenástich pacientov s astmou. Pri zhodnotení výsledkov sa zistilo, že 23 z 24 pacientov (vo veku 17-84 rokov) vykazovalo zlepšenie pri sledovaní parametru vrcholového výdychového prietoku. Nežiaduce vedľajšie účinky neboli pozorované.

Ďalšia štúdia uviedla, že aplikácia 1,8-cineolu u astmatických pacientov viedla k zlepšeniu funkcie pľúc. Podávanie dávky 600 µg 1,8-cineolu denne znížilo dávku potrebných steroidov o približne 36 % (Juergens et al. 2001).

Protizápalové účinky podporuje viacero štúdií.



**Tab. 1** Prehľad štúdií potvrdzujúcich účinky drogy

<i>In vivo/ in vitro/ex vivo</i>	Subjekt	Dávka	Efekt	Rok a autor
<i>In vivo</i>	Potkan	100 mg/kg	Protizápalový	Silva et al. 2003
<i>In vivo</i>	Potkan	12mg/kg počas 12 dní	Zvýšená aktivita granulocytov/ monocytoov po supresii	Serafino 2008
<i>In vitro</i>	Ľudské monocyty	(~73 a 146 µg/ml) počas 24 h	Zvýšená fagocitárna aktivita	Serafino 2008
<i>Ex vivo</i>	Alveolárne makrofágy od pacientov s chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou	1 µg silice/ml	Znížená produkcia cytokínov	Rantzsch et al. 2009
<i>In vivo</i>	Človek	3 x 200 mg 1,8-cineolu denne po dobu 3 dní	Zníženie produkcie metabolitov kyseliny arachidovej (hlavne pacienti s astmou)	Juergens et al. 1998a
<i>In vitro</i>	Lymfocyty a monocyty človeka	1,8-cineol (10 <sup>-9</sup> -10 <sup>-5</sup> M)	Inhibičný efekt na produkciu IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-5 a IL-8	Juergens et al. 2004
<i>In vivo</i>	Potkan	400 mg/kg 1,8-cineolu perorálne	Inhibícia zápalu	Santos a Rao 2000
<i>In vitro</i>	Krv ľudí	1,8-cineol (0,1-1 000 µg/ml) počas 20 h	Inhibícia produktov kyseliny arachidovej a vplyv na TNF-α	Juergens et al. 1998b

## Analgetická aktivita

**Tab. 2** Prehľad štúdií potvrdzujúcich účinky

<i>In vivo/ in vitro</i>	subjekt	Dávka	efekt	Autor a rok
<i>In vivo</i>	Potkan	10 alebo 100 mg/kg injekčne	Analgetický	Silva et al. 2003
<i>In vivo</i>	Potkan	0,3 mg 1,8-cineolu/kg intraperitoneálne	Antinociceptívny	Liapi et al. 2007

## Antioxidačné účinky

Antioxidačné účinky potvrdilo viacero štúdií. V roku 2009 bola prevedená štúdia autorom Rantsch et al. na potvrdenie schopnosti eukalyptového oleja znížiť koncentráciu reaktívnych kyslíkových radikálov (ROS). Experiment bol prevedený *ex vivo*, na alveolárnych makrofágoch získaných od pacientov trpiacim chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou. Koncentrácia eukalyptového oleja, ktorá dosahovala antioxidačné výsledky bola 1 µg/ml. Mechanizmus nebol však ešte doposiaľ objasnený.

Negatívne účinky sú pri správnom a odporúčanom inhalačnom použití nepravdepodobné. K nežiadúcim účinkom pravdepodobne dochádza pri vyšších koncentráciách a to napríklad ku zníženiu aktivity epitelových buniek s cíliami. (Riechelmann et al. 1997).

## Indikácie

Indikácie by sa dali rozdeliť do dvoch kategórií a to na použitie na úľavu od kašľa pri prechladnutí a symptomatickú liečbu svalovej bolesti.

V tradičnej medicíne sa používa vnútorne na liečbu astmy, horúčky, chrípky, čierneho kašľa, nechutenstva, dyspeptických problémov, zápalových a infekčných ochorení obličiek a močového mechúra, cukrovky a reumatické choroby. Vonkajšie použitie zahŕňa reumatické ochorenia, katar a ochorenia dýchacích ciest, ochorenia kože ako akné, vredy, rany (Madaus 1938).

## Interakcie

Interakcie nie sú známe.

## **Kontraindikácie**

Medzi kontraindikácie patrí:

- hypersenzitivita,
- zápalové ochorenia tráviaceho systému a ochorenia žlčníka,
- deti do veku 30 mesiacov, kvôli riziku laryngospazmu a u detí s históriou záchvatov s horúčkou aj bez,
- použitie pre deti mladšie ako 30 mesiacov je kontraindikované a použitie pre deti mladšie ako dva a pol roka až štyri roky nie je odporúčané (Blumenthal et al. 2000).

## **Dávkovanie**

Pri perorálnom použití sa podáva dávka 100-200 mg, dvakrát až päťkrát za deň (Bredley et al. 2006).

Pri vonkajšom použití sa podáva pár kvapiek oleja priamo na kožu alebo polotuhé prípravky v tenkej vrstve dvakrát až trikrát denne (Blumenthal et al. 1998).

### **3.3 *Foeniculum vulgare* var. *dulce*, *F. vulgare* var. *vulgare***

#### **Rastlina**

Materská rastlina je trvalá rastlina. Dosahuje výšku 1-3 m. Má zelené rozkonárené stonky, na ktorých sú striedajúce sa úzke listy. Kvety sú žlté a plody sú dvojnažky (WHO 2007).

#### **3.3.1 *Foeniculi amari fructus*, *Foeniculi dulcis fructus***

#### **Droga**

*Kremokarpium* s dĺžkou 3,5–10 milimetrov a šírkou 1-3 milimetre. Sfarbenie je sivé, zelené až nažlté. Na merikarpe je zvyčajne päť rýh (WHO 2007).

#### **3.3.2 *Foeniculi amari fructus aetheroleum***

#### **Droga**

Silica sa získava parnou destiláciou zrelého plodu (WHO 2007).

#### **Obsahové látky**

Silica obsahuje:

- transanetol (50–82 %),
- (+)-fenchón (6–27 %),
- estragol (metylchavikol) (3–20 %),
- limonén (2–13 %),
- p-anisaldehyd (6–27 %),
- $\alpha$ -pinén (1–5 %),
- $\alpha$ -felandrén (0,1–19,8 %) (WHO 2007).

**Tab. 3 Zložky silíc získaných zo sladkej a horkej odrody destiláciou plodu podľa + European Pharmacopoeia 5th ed. a ++ Italian Pharmacopoeia IX ed., Dadalioglu a Evrendilek 2004 prevzaté z EMA 2008**

<b>Názov zložky</b>	<b>var. vulgare(+)</b>	<b>var. dulce (++)</b>
<i>Trans</i> -anetol	55,0-75,0 %	79,8-83,1 %
Fenchón	12,0-25,0 %	4,6 %
Estragol	6,0 % (max)	3,9-5,1 %
Alfa-pinén	1,0-0,0 %	3,6-0,3 %
Limonén	0,9-5,0 %	2,2-3,8 %
Alfa-pinén/Limonén	> 1,0 %	
<i>Cis</i> -anetol	0,5 % (max)	
Anisaldehyd	2,0 % (max)	
Beta-myrcén		1,4 %

### Indikácie

Medzi zdokumentované použitia patrí symptomatická liečba:

- dyspepsie, flatulencie a meteorizmu,
- liečba miernych ochorení horných dýchacích ciest,
- liečba bolesti pri skrotálnej hernii a dysmenorrhoe.

Drogy z tejto rastliny sú vo viacerých liekopisoch a monografiách (European Pharmacopoeia 2005; Blumenthal et al. 1998)

Použitie v tradičnej medicíne pri liečbe (Nagy et al. 2017; Badguar et al. 2014):

- konjunktivitída,
- bronchitída, dyspnoea, horúčka, ochorenia dýchacích ciest, astma, na uľahčenie vykašliavania, pri príznakoch prechladnutia,
- zápcha, hnačka, gastritída, nechutenstvo, kolika v pediatrii,
- bolesti brucha,
- pri klimaktériu,
- emmenagógum (stimulácia prekrvenia panvového dna a vyvolanie menštruácie),
- galaktagógum (stimulácia tvorby materského mlieka).

## Účinky

Použitie tejto drogy je na základe spasmolytického, sekretolytického, sekretomotorického a antibakteriálneho efektu. Silica je aj expektorans a bronchodilatátor. Tento účinok je vysvetlený na základe zrýchlenia aktivity cilií v epiteloch dýchacích ciest. Anetol má podobnú štruktúru ako katecholamíny a pravdepodobne na základe tejto podobnosti môžeme vysvetliť jeho biologickú aktivitu. Tieto účinky má hlavne silica. Existuje niekoľko štúdií, ktoré dokazujú tieto účinky *in vitro* aj *in vivo*. Medzi ďalšie účinky patrí protizápalová, estrogénna, hepatoprotektívna, hypotenzívna, hypoglykemická, lokálne anestetická, spasmolytická, antiproliferatívna aktivita (Mahboubi 2018).

### Expektoračné a sekretolytické účinky

**Tab. 4** Prehľad štúdií a výsledkov

<i>In vivo/ in vitro</i>	Subjekt	Dávka	Výsledok	Autor a rok
<i>In vitro</i>	Epitel esofágu zo žaby	200 µl výt'azku v roztoku (4,6 g na 100 ml vody)	Zvýšená rýchlosť transportu tekutiny	Müller-Limmroth a Fröhlich 1980
<i>In vivo</i>	Králík	Anetol a fenchón vo forme pár v dávke 1-243 mg/kg	Pokles špecifickej tiaže tekutiny v dýchacích cestách anetol (1-9 mg/kg), fenchón (1-27 mg/kg)  Fenchón v dávke 1-9 mg/kg - zmena objemu tekutiny v dýchacích cestách	Boyd a Sheppard 1971
<i>In vivo</i>	Potkan	Vodný roztok v koncentrácii 10% (m/V) 0,12 až 0,42 ml	Zvýšená produkcia žalúdočných kyselín, ale iba pri zdravej sliznici žalúdka	Vasudevan et al. 2000

### Spasmolytické účinky

Alkoholový extrakt z drogy má spasmolytické účinky, ktoré boli overené *in vitro* na hladkom svalstve, ktoré bolo získané z rôznych orgánov. Pri štúdiách od autorov Boskabady a Kathami v roku 2008 boli skúmané bronchodilatačné vlastnosti vodného

extraktu, etanolového extraktu a silice. Bronchodilatačné účinky vykazoval etanolový extrakt a silice (vodný roztok nie). Mechanizmus účinku sa predpokladá na základe pôsobenia na  $\beta$ -receptory,  $H_1$  receptory alebo cholinergným pôsobením.

V ďalšej štúdii boli potvrdené spazmolytické účinky pri podaní  $PGE_2$  a oxytocínu, čo vysvetľuje účinok drogy pri dysmenorey (Ostad et al. 2001).

### Antimikrobiálne účinky

Zložky silice a plodu preukázali značný antibakteriálny a antimykotický účinok *in vitro*.

**Tab.5 Prehľad MIC - minimálnych inhibičných koncentrácií pre drogu pri experimente prevedenom *in vitro* pri použití dilučnej metódy v agare (Hammer et al. 2001)**

Baktéria	MIC - Minimal inhibitory concentration (V/V)
<i>Escherichia coli</i>	0,5 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 %
<i>Salmonella typhimurium</i>	1,0 %

Antimikrobiálny efekt pri použití 10  $\mu$ l nezriedenej silice v agare bol zaznamenaný *in vitro* proti: *Brevibacterium linens*, *Clostridium perfringens*, *Leuconostoc cremoris* a *Staphylococcus aureus* (Ruberto et al. 2000).

Rast kvasinky *Candida albicans* kmeň ATCC 10261 bol inhibovaný silicou pri experimente *in vitro* (Ezzat 2001).

U anízových a feniklových silíc bola zistená antimikrobiálna aktivita voči *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemoliticus*, *Bacillus subtilis* *Pseudomonas aeruginosa* (pôvodca nozokomiálnych infekcií), *Escherichia coli*, *Klebsella species* a *Proteus vulgaris* (Singh et al. 2002).

### Interakcie

Plody obsahujú veľké množstvo minerálov, ktoré môžu interagovať pri podaní s ciprofloxacínom (IBM Micromedex 2022).

## Upozornenia a kontraindikácie

Medzi kontraindikácie patrí hypersenzitivita na produkty z feniklu a pacienti môžu mať aj skríženú alergiu na celer a iné rastliny z čeľade *Apiaceae* (Stäger et al. 1991). Za pozornosť stojí aj spomenutie estrogénnej aktivity drogy (Mahboubi 2018), čo môže ovplyvniť účinok aj ďalších užívaných liečiv.

## Dávkovanie

Prehľad dávkovania drogy (Blumenthal et al. 1998; Blumenthal et al. 2000):

Vo forme čaju:

- dospelí: 5-7 g drogy rozdelených do 2-3 dávok denne,
- u detí je dávka znížená.

Tinktúra:

- 5–7,5 ml 2-3-krát denne.

Silica:

- 0,2 ml ako celková denná dávka.



### 3.4 *Glycyrrhiza glabra, G. inflata, G. uralensis*

#### Rastlina

Rastlina je vysoká viac ako jeden meter a má dobre rozvetvené korene, z ktorých sa získava droga (WHO 1999).

#### 3.4.1 *Liquiritiae radix*

#### Droga

Drogu tvorí koreň so sivo-hnedou až tmavo hnedou zvráskavenou kôrou. Lúpaný koreň je žltý a tvorený filamentami. Droga môže byť lúpaná alebo nelúpaná, celá alebo rezaná (Nagy et al. 2017).

#### Indikácie

Droga sa využíva pri liečbe kašľa ako expektorans pri nachladnutí na základe tradičného použitia. Ďalšou indikáciou sú tráviace problémy a to dyspeptické problémy a pocity pálenia záhy, pri vredoch dvanástnika a žalúdočných ochoreniach (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Droga obsahuje:

- saponíny (4–20 %) deriváty  $\beta$ -amyrínu (kyselina glycyretová, glycyrizová, glycyrizín, kyselina glábrová, kyselina likviritová), stopy derivátov lupeolu (kyselina betulínová, lupanol),
- chlakóny: izolikviritín, izolikviritigenín, neoizolikviritín,
- flavanóny likviritín, likviritigenín,
- izoflavány glabridín, glabragén, likoricidín,
- kumaríny glabrokumarón A a B, herniarín, umbeliferón, glycyrín,
- polysacharidy, steroly (Nagy et al. 2017).

Najviac zastúpenými látkami sú triterpenické saponiny. Glycyrizín (glycyrizová kyselina) sa vyskytuje v najväčšom množstve. V rastline je vo forme draselných a vápenatých solí. Glycyrizin je glykozid glycyrizovej kyseliny s dvomi molekulami glukúronovej kyseliny. V organizme sa saponín metabolizuje na glycyrizovú kyselinu. Pri perorálnom podaní sa vstrebáva v čreve. Glycyrizová kyselina sa vyskytuje v dvoch

stereoizomrických formách, a to v 18-alpha-glycyrizová kyselina a 18-beta-glycyrizová kyselina. Štúdie poukazujú na to, že beta izomér je viac účinnejší než alfa izomér (Bailly a Vergoten 2020).

### **Mechanizmus účinku**

Expektoračné a antitusické účinky nesie hlavne saponín glycyrizín, Svojim účinkom ovplyvňuje aktivitu cilií. Keďže droga obsahuje saponíny, tak jedným z mechanizmov expektoračného pôsobenia, je dráždenie nervových zakončení *nervus vagus* v žalúdku. Stimuláciou *nervus vagus* dochádza k väčšej sekrécii hlienu v dýchacích cestách a tým aj k dráždeniu motorických centier a častejšej expektorácii. Za farmakologickú aktivitu sú zodpovedné necukrové zložky molekúl, aglykóny (Franova et al. 2016).

Glycyrizín bol skúmaný a má rôzne vlastnosti. Najvýznamnejšími farmakologickými vlastnosťami sú jeho protizápalové, antioxidantné, antivirálne, antialergénne, antimikrobiálne, antiparazitické a antineoplastické vlastnosti (Bailly a Vergoten 2020).

Droga má aj antioxidantné vlastnosti a je schopná inhibovať zápalové interleukíny a tým inhibovať imunitnú reakciu. Okrem antioxidantných vlastností má droga aj antivirálne účinky. Droga je schopná inhibovať infekcie spôsobené niektorými vírusmi. Antivirálne účinky boli preukázané *in vitro* a najlepšie výsledky boli *in vivo* preukázané voči vírusom hepatitídy A, B a C, ale aj voči HIV-1. Saponín obmedzí fluiditu membrány a tým prienik vírusu do bunky (Bailly a Vergoten 2020).

Síce sú známe expektoračné účinky tejto drogy, existuje, štúdia ktorá skúmala antitusické účinky tejto drogy oproti placebo a zistila, že závažnosť kašľa sa výrazne znížila u subjektov liečených drogou oproti subjektom, ktorým bolo podávané placebo. Štúdia skúmala efekty u pacientov trpiacich chronickým kašľom (Ghaemi et al. 2020).

### **Kontraindikácie**

Medzi kontraindikácie patrí:

- hypersenzitivita,
- hypokalémia,
- hypertenzia,
- ochorenia pečene a žlčníka,

- renálne ochorenia, ktoré závažne ovplyvňujú funkciu (German Commission E Monograph 1985).

### **Nežiadúce účinky a interakcie**

Glycyrizín má steroidnú štruktúru a preto v organizme môže pôsobiť ako hormóny kôry nadobličiek. V minulosti sa experimentovalo s využívaním tejto drogy na liečbu Addisonovej choroby. Medzi nežiadúce účinky patria symptómy hyperaldosteronizmu, čo môže viesť k hypertenzii. U pacientov, ktorí drogu užívajú dlhodobo môže dôjsť k retencii vody, sodíka, chloridu a zvýšenej exkrécii draslíka, čo môže viesť k mnohým interakciám s antihypertenzívami, kardioglykozidmi, diuretikami a laxatívami. (Bredley 2006).

### **Dávkovanie**

Dospelí:

Rozdrvená rastlinná droga:

- jednorazová dávka: 1,5 g rozdrvenej rastlinnej drogy v 150 ml vriacej vody, denná dávka 5-20g (Český lékopis 2017).

### 3.5 *Grindelia squarrosa*, *G. humilis*

#### Rastlina

Dvojiročná alebo trvalá rastlina alebo rozvetvený ker. Listy sú holé, 10–70 cm dlhé a 0,5–2 cm široké, okraj čepele listu je vrúbkovaný až pílkovitý, spodné sú obrátene vajcovitého tvaru až okrúhle, horné kopijovité až čiarkovité. Kvety sú žlté, jazykovité 8–14 mm dlhé, v úbore po 12–40. Plodom je nažka (Eliáš 2011).

#### 3.5.1 *Grindeliae herba*

#### Droga

Drogu tvoria sekané listy a stopky s úbormi kvetov (Nagy et al. 2017).

#### Tradičné použitie a indikácie

Táto droga sa používa pri podpore vykašliavania pri ochoreniach dýchacích ciest, nachladnutí, kvôli svojim spasmolytickým, expektoračným, protizápalovým účinkom (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Droga obsahuje:

- živice (5-20 %) – zmes diterpénových kyselín labdánového typu (grindelová kyselina, 7-8-epoxygrindelová kyselina a 17-acetoxygrindelová kyselina) a polyínových derivátov - matricarianol a marticarianol acetát,
- flavonoidy – metoxyderiváty kaempferolu a kvercetínu,
- triterpenoidné saponiny – aglykónmi sú grindéliasapogenín D, bayogenín s oleánolovou kyselinou,
- fenolové kyseliny – chlorogénová, salicylová, p-hydroxybenzoová a p-kumarová,
- približne 5 % trieslovín - galotaníny a elagotaníny,
- približne 0,2 % silíc – monoterpény (borneol, alfa-pinén, pinokarveol, bornylacetát, limonén) (Nagy et al. 2017).

#### Účinky

Droga obsahuje saponíny, ktoré nesú expektoračné účinky.

### **Protizápalové účinky**

K protizápalovému účinku prispievajú flavonoidy, z testovaných flavonoidov (kvercetín-3-metyléter, 6-OH-kaempferol-3,6-dimetyléter) získaných z rastliny *Grindelia robusta*, bol najúčinnjší kvercetín-3-metyléter a inhiboval neutrofilovú elastázu. (Krenn et al. 2009).

Metanolový extrakt z rastliny *Grindelia robusta* bol testovaný a pri experimente bola dokázaná až 4,5-násobná inhibícia NO v makrofágoch J774 bez cytotoxicity. Pri experimente došlo k zníženiu hladín iNOS (indukovateľná syntáza oxidu dusnatého) a COX-2 (cyklooxygenáza-2) a tým pádom k zníženej produkcii IL-1 $\beta$  a IL-12. Extrakt pôsobil preventívne voči LPS-sprostredkovanej nukleárnej translokácii NF- $\kappa$ B. (Verma et al. 2010).

Pri ďalšej štúdií bola pozorovaná modulácia zápalových procesov sprostredkovaných LPS v nazálnom a bronchiálnom epitele po aplikácii extraktu z *G.squrossa*. Taktiež bolo pozorované zníženie expresie TLR-4, NF- $\kappa$ B p65 a ich koncentrácie, zníženie produkcie cytokínov (IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6) a čiastočná modulácia expresie ICAM-1, ktorý ovplyvňuje spoje makrofágov v epitele. Extrakt mal protizápalové účinky na makrofágy aj vďaka indukcii uvoľnenia TGF- $\beta$  a expresie receptora pre IL-10 receptor. Grindelová kyselina ako hlavná zložka vykazovala len miernu moduláciu zápalového procesu a makrofágov v epitelochoch (Gierlikowska et al. 2021).

### **Expektoračné účinky**

V literatúre sa opisuje účinok drogy na mačkách, králikoch a morčatách. Pri experimente bol zvieratám podaný extrakt. Zmeny nastali do 4 hodín po perorálnom podaní extraktu v dávkach 0,1-10 ml/kg váhy a došlo k zvýšeniu objemu tekutiny v dýchacích cestách už 2 hodiny po podaní o 79 % u mačiek. Zmeny boli väčšie alebo menšie o 30 % po 4 hodinách (Boyd a Pearson 1946).

### **Spazmolytická aktivita**

Extrakt z *Grindelia* (1:1, etanol 75%) a polyfenolová frakcia nepreukázali spazmolytickú aktivitu pri histamínom alebo serotonínom indukovanom bronchospazme aj pri vyšších dávkach (takmer toxickým) (ESCOP 2015).

**Kontraindikácie**

Medzi kontraindikácie patrí hypersenzitivita (ESCOP 2015).

**Interakcie**

Interakcie nie sú známe (ESCOP 2015).

**Dávkovanie**

Dospelí

- vo forme čaju:
  - 2-3 g vo vode (150 ml) až 3-krát denne (Vanaclocha et al. 2003),
- tinktúra:
  - 1,5-3 ml denne (Bredley 2006).

### 3.6 *Hedera helix*

#### Rastlina

Brečtan je stálezelená popínavá rastlina. Listy sú charakteristické heterofíliou. Listy na stonkách s kvetmi sú kopijnaté a na stonkách bez kvetov sú dlanito-laločnaté s bielou žilnatinou. Kvety sú žltozelené v okolíkoch (Karlíčková 2008).

#### 3.6.1 *Hederae folium*

#### Droga

Na jar zbieraný celý alebo rezaný usušený list (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Droga obsahuje:

- 2,5-6 % triterpénové saponiny s dvoma sacharidovými reťazcami zložené s hederagenínu, oleanolovej kyseliny a bayogenínu (= 2 $\beta$ -hydroxyhederagenin) ako aglykon a acylglykosidové sacharidové reťazce na uhlíku C-28 karboxylovej skupiny,
- monodesmosidy -  $\alpha$ -hederin a hederagenin-3-*O*- $\beta$ -D-glucozid, (vznikajú pri sušení hydrolyzou sacharidových reťazcov na uhlíku C-28),
- hlavný saponín - hederasaponin C (hederakozid C) a ďalšie hederasaponiny (B, D, E, F, G, H a I),
- flavonoidy - kvercetin a kaempferol a ich 3-*O*-rutinozidy a 3-*O*-glukozidy (= isokvercitrin a astragalin),
- deriváty kyseliny kávovej a fenolové zlúčeniny – kyselina kávová, dihydroxybenzoová kyselina,
- kumarínový glykozid skopolín,
- polyacetylény (polyíny) falcarinon, falcarinol a 11, 12-dihydrofalcarinol (Nagy et al. 2017),
- fytosteroly - stigmasterol, sitosterol, cholesterol, campesterol,  $\alpha$ -spinasterol
- sílica (v čerstvých listoch 0,1-0,3%) - metyletyl ketón, metyl isobutyl ketón, trans-hexanal, germakrén D,  $\beta$ -karyfylén, sabinén,  $\alpha$ - a  $\beta$ -pinén,
- hamamiletol,
- aminokyseliny (Wichtl 2004),

- prítomnosť alkaloidu ementín nebola dostatočne preukázaná štúdiami (Jensen et al. 1975; Czygan 1990).

### Použitie a dávkovanie

**Tab. 6 Prehľad dávkovania (EMA 2017)**

Forma drogy	Indikácia	Dávka
Suchý extrakt (DER 4-8:1) extrahovaný etanolom 24-30% (m/m)	Produktívny kašeľ - expektorans	Dospelí: jednotlivá dávka 15-65 mg, 1-3-krát denne, denná dávka: 45-105 mg (etanolový extrakt v dávke 67 mg odpovedá 420 mg rastlinnej drogy) deti 6-11: jednotlivá dávka: 11-35 mg, 2-3-krát denne; denná dávka: 330 mg, (etanolový extrakt v dávke 34 mg odpovedá 210 mg rastlinnej drogy) deti 2-5 rokov: jednotlivá dávka: 8-18 mg, 2-3-krát denne; denná dávka: 24-36 mg (etanolový extrakt v dávke 24 mg odpovedá 150 mg rastlinnej drogy)
Suchý extrakt (DER 6-7:1), extrahovaný etanolom 40% (m/m)	Produktívny kašeľ - expektorans	Dospelí: jednotlivá dávka: 14-18 mg 3-krát denne Deti: 6-11 rokov: jednotlivá dávka: 9-18 mg, 2-3-krát denne; denná dávka: 15-40 mg deti 2 - 5 rokov: jednotlivá dávka: 7-9 mg, 2-3-krát denne; denná dávka: 17-27 mg
Suchý extrakt (DER 3-6:1), extrahovaný etanolom 60% (m/m)	Produktívny kašeľ - expektorans	Dospelí: jednotlivá dávka: 33 mg 2-krát denne deti 6-11 rokov: jednotlivá dávka: 25 mg, 2-krát denne deti 2-5 rokov: jednotlivá dávka: 17 mg, 2-krát denne
Tekutý extrakt (DER 1:1), extrahovaný etanolom 70% (V/V)	Produktívny kašeľ - expektorans	Dospelí: 100 mg 3-krát denne Deti 6-11 rokov: jednotlivá dávka: 75 mg, 3-krát denne
Polotuhý extrakt (DER 2,2-2,9:1), extrahovaný etanolom 50% (V/V):propylén glykol (98:2)	Produktívny kašeľ - expektorans	Dospelí: 40 mg 3-krát denne deti 6-11 rokov: jednotlivá dávka: 20-26 mg, 3-4-krát denne denná dávka: maximum 80 mg deti 2-5 rokov: jednotlivá dávka: 20 mg, 3-krát denne



## Mechanizmus účinku

Droga inhibuje internalizáciu  $\beta_2$ -receptorov (pri desenzitizácii dochádza k internalizácii receptorov) a tiež nepriamo dráždi *nervus vagus*, čo spôsobuje aktiváciu parasymptiku a reflexne ovplyvňuje sekréciu v bronchoch. Toto pôsobenie sa pripisuje saponínom (pharma4u 2022).

Droga je sekretolytikum, spazmolytikum, antiflogistikum.

## Spazmolytické a bronchodilatačné účinky

Spazmolytická aktivita bola dokázaná v štúdií na *ileum* z morčiat *in vitro*. Ako induktor spazmov sa použil acetylcholín. Látky, ktoré vykazovali najväčšiu spazmolytickú aktivitu sú 3,5-dikávochinínová kyselina,  $\alpha$ -hederín, hederagenín, kvercetín a kaempferol (Trute et al. 1997).

$\alpha$ -Hederín (pri koncentrácii 0,5  $\mu\text{M}$ ) inhiboval terbutalínom stimulovanú internalizáciu receptorov  $\beta_2$  o 60 % v alveolárnom epitele typu II bunkovej línie A 549. Pri koncentrácii v plazme 0,66  $\mu\text{M}$  dochádza k  $\beta$ -mimetickým a spazmolytickým účinkom (Runkel et al. 2005). Na základe tejto štúdie bol vykonaný ďalší experiment a výsledky potvrdili, že  $\alpha$ -hederín inhibuje internalizáciu  $\beta_2$  receptorov. Stimulácia  $\beta_2$  receptorov zvýšila produkciu surfaktantov a viedla k produkcii hlienu s nižšou viskozitou (Stauss-Grabo 2008).

## Klinické štúdie

Viacere klinické štúdie potvrdili účinnosť drogy pri liečbe kašľa pri viacerých diagnózach.

**Tab. 7** Prehľad klinických štúdií

Subjekt	Dávka	Výsledok	Typ štúdie	Autor a rok
Dospelí pacienti diagnostikovaný akútnym produktívnym kašľom	Suchý extrakt (DER 5-7,5:1); etanol 30% (m/m) alebo placebo	Zlepšenie symptómov oproti placebo	Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná	Schaefer et al. 2016

Tab. 7 Prehľad klinických štúdií - pokračovanie

Subjekt	Dávka	Výsledok	Typ štúdie	Autor a rok
Detskí pacienti s diagnózou astmou	Suchý extrakt (DER 5-7,5:1); etanol 30% (m/m): 2 x5 ml = 70 mg extraktu. Pacienti užívali aj kortikoidy	Zlepšenie niekoľkých spirometrických parametrov	Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná	Zeil et al. 2014
Detskí pacienti s diagnózou akútnej bronchitídy	Suchý extrakt (DER 5-7,5:1); etanol 30% (m/m) a ACC-acetylcysteín	Zlepšenie spirometrických parametrov a symptómov, výsledky porovnateľné s acetylcysteínom	Otvorená, referenčne kontrolovaná štúdia	Bolbot 2004
Detskí pacienti s diagnózou astmy s reverzibilnou bronchiálnou obštrukciou	2 x 25 kvapiek extraktu (DER 5-7,5:1); etanol 30% (m/m) = 0,21 g drogy/deň	Redukcia odporu v dýchacích cestách oproti placebo	Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná	Mansfeld et al. 1998
Detskí pacienti s diagnózou akútnej bronchitídy, kašľa, spaztickej bronchitídy, chronickej bronchitídy, bronchopneumónie alebo čierneho kašľa	Kvapky s obsahom <i>Hedera helix</i> a 0,5 mg silice z <i>Thymus</i> v 1 g rozpúšťadla	Úspech terapie pri liečbe kašľa <i>Hedera helix</i> : 85% placebo: 61 % <i>Hedera helix</i> a antibiotiká: 61 % placebo a antibiotiká 37 %	Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná	Rath 1968

**Kontraindikácie**

Prípravky s obsahom drogy nie sú vhodné pre pacientov s alergiou alebo hypersenzitivitou. Použitie u detí do 2 rokov je kontraindikované kvôli riziku zhoršenia symptómov (EMA 2017).

**Interakcie**

Laboratórny experiment poukazuje na možné interakcie v metabolizme liečiv. Droga ovplyvňuje cytochróm P450 podtypy 2C8, 2C19, 2D6 (Rehman et al. 2017). Klinické údaje nie sú dostupné.

### 3.7. *Marrubium vulgare*

#### Rastlina

Jablčník obecný je jednoročná alebo trvalá bylina. Má bohato rozvetvený drevnatý koreň a početné vzpriamené štvorhranné stonky. Listy sú zvrásnené, majú oválny tvar na stonke sú protistojné. Kvety sú biele a vyrastajú v praslenoch (Aćimović et al. 2020).

#### 3.7.1 *Marrubii herba*

#### Droga

Drogu tvorí celá alebo rezaná usušená kvitnúca nadzemná časť rastliny (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Prehľad obsahových látok drogy (Blaschek et al. 2006):

- stopy silíc (0,05-0,06 %) monoterpény - kamfén, p-cymol, fenchén, lomonén,  $\alpha$ -pinén, sabinén, a  $\alpha$ -terpinolén,
- diterpény labdánového typu – marrubiín (0,12-1 %), prekursor pre-marrubiín (0,13 %), marrubenol, a labdán-hemiacetal, marrubiol, peregrinol a vulgarol,
- taníny (až to 7 %) a deriváty kyseliny hydroxylškoricovej - akteosid, chorogenová a škoricová kyselina, ale nie rozmarínová kyselina. Akteosid sa používa ako marker kvality,
- flavonoidy – flavónové a flavonolové glykozidy a ich aglykóny (apigenín, luteolín, quercetín, chrysoeriol, vicienín II, vitexin) zlúčeniny flavónov a kyseliny mliečnej, luteolín-7-laktát, apigenín-7-laktát,
- dusíkaté zlúčeniny: 0,2 % cholín, 0,3 % betonicín,
- minerály vo forme draselných solí.

#### Tradičné použitie

Respiračný systém:

- expektorans na podporu vykašliavania pri prechladnutí.

Tráviaci systém:

- flatulancia, meteorizmus, a pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiach,
- nechutenstvo,
- choroby žalúdka a pečene (Nagy et al. 2017).

Klinická štúdia dokázala účinnosť tejto drogy pri liečbe astmatického syndrómu. Počas experimentu astmatickí pacienti pri akútnom prepuknutí astmy dostávali odvar z *Marrubium vulgare* a ako prevenciu pacienti dostávali odvar z *Marrubium vulgare* a *Cynodon dactylon*. Odvar bol podávaný v dávke 25–30 ml ráno nalačno. Počas experimentu sa dokázalo, že odvar z *Marrubium vulgare* bol účinný ako prevencia záchvatov astmy. Autor predpokladal, že tento účinok majú flavonoidy, ktoré svojím protizápalovým účinkom zabráňujú uvoľňovaniu zápalových mediátorov a tým pôsobia ako prevencia. Ich účinok je podobný kromoglykátu sodnému. Flavonoidy majú ešte doplnkový efekt a to napríklad schopnosť uvoľniť hladké svalstvo v prieduškách (Ballero et al. 1998).

#### Antimikrobiálny a antiinfektívny účinok

**Tab. 8** Prehľad štúdií a výsledkov

Organizmus	Skúšaný roztok	Účinok	Autor
<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Vodný roztok a etanolový extrakt	Bez antibakteriálnej aktivity	Diaz et al. 1988
<i>Streptococcus dysgalatiae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Etanolový extrakt - 50 g usušenej rastliny extrahovanej 250 ml 80% etanolu	(MIC) 4 mg/ml - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (MIC) 1 mg/ml- <i>Staphylococcus aureus</i>	Keleş et al. 2001

Tab. 8 Prehľad štúdií a výsledkov - pokračovanie

Organizmus	Skúšaný roztok	Účinok	Autor
<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Etanolvý extrakt získaný z 2,5 g rastliny extrahovanej 25 ml etanolu, Extrakt bol ďalej vysušený a rozpustený v DMSO s výslednou koncentráciou 20 mg/ml	Antimikrobiálna aktivita voči <i>Bacillus subtilis</i> <i>S. aureus</i>	Al-Bakri et al. 2007
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Sarcina lutea</i>	Etanolvý extrakt a éterový extrakt z kvetov a listov	Antimikrobiálny účinok iba voči niektorým grampozitívnym baktériám	Kunduhoglu et al. 2011
<i>B. subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> <i>Proteus vulgaris</i> , <i>E. coli</i>	Metanolvý extrakt s koncentráciou 50, 100, 200, 400, 600 mg/ml	<i>B. subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida albicans</i> – antimikrobiálny efekt mierne efektívny voči <i>Proteus vulgaris</i> , <i>E. coli</i> bez účinku na <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanyonga et al. 2011
<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i>	Metanolvý a acetónový extrakt	Efekt voči <i>E. histolytica</i> a mierne toxický efekt voči <i>Giardia lamblia</i> , vodný extrakt bez účinku	Ramos-Guerra et al. 2007
<i>Helicobacter pylori</i>	Metanolvý extrakt	MIC 50% 200-400 µg/ml	Robles-Zepeta et al. 2011

## Spazmolytický, protizápalový a analgetický efekt

Tab. 9 Prehľad štúdií a výsledkov

<i>In vitro/in vivo</i>	Organizmus	Skúšaný extrakt	Účinok	Autor/rok
<i>In vitro</i>	Bunky hladkého svalstva z morčat'a, potkana	Etanolvý extrakt	Inhibícia efektu acetylcholínu, bradykinínu, prostaglandínu E2, histamínu a oxytocínu pri koncentrácii 100, 300 a 1,000 µg/ml	Schlemper et al. 1996
<i>In vivo</i>	Myš	Hydroalkolvý extrakt	Analgetický efekt: 272,2 mg/kg perorálne	De Souza et al. 1998
<i>In vivo</i>	Myš	Metanolvý extrakt	200 mg/kg perorálne inhiboval abdominálny kontrakciu a edém	Kanyonga et al. 2011

Ďalšie účinky:

- gastroprotektívny,
- cholerektický – marrubicínová kyselina,
- protizápalový – inhibícia COX-1 a COX-2,
- diuretický,
- hepatoprotektívny,
- antihyperglykemický,
- antioxidačný,
- antiproliferatívny,
- vasorelaxačný. (Aćimović et al. 2020).

**Dávkovanie**

Dospelí:

- Čajovina:  
Denná dávka - 4,5 g drogy (Blumenthal et al. 1998)
- Lisovaná šťava:  
Denná dávka: 2-6 polievkových lyžíc (Blumenthal et al. 1998).

**Interakcie**

Pri užívaní antidepresív, ktoré ovplyvňujú krvný tlak, antiemetík a liekov ovplyvňujúcich akciu srdca (Kresánek 2010)

**Kontraindikácie**

Obštrukcia žlčovodu, cholangitída, ochorenia pečene a ilea. Pri aktívnom peptidickom vrede, žlčových kameňoch a iných chorobách žlčníka by pacient mal konzultovať užívanie s lekárom (EMA 2013).



### **3.8 *Mentha x piperita***

#### **Rastlina**

Mäta je trvalá bylina s hranatou rozvetvenou stonkou. Listy majú podlhovastý až kopijovitý tvar a ich farba je rôznorodá od modrej cez tmavo zelenú až fialová, niekedy žltá alebo žltozelená. Kvety sú usporiadané v nepriamych praslentoch rôznych farieb (biela až fialová) (Ahmad et al. 2020).

#### **3.8.1 *Menthae piperitae aetheroleum***

#### **Droga**

Silica získaná parnou destiláciou kvitnúcej vňate. Je bezfarebná alebo svetlo žltá až žltá zelená tekutina (Nagy et al. 2017).

#### **Obsahové látky**

Hlavnými zložkami sú mentol (30,0-55,0 %) a mentón (14,0-32,0 %).

Ostatné monoterpény:

- limonén (1-3,5 %),
- cineol (3,5-8 %),
- mentofurán (1-8 %),
- isomenton (1,5-10 %),
- mentyl acetát (2,8-10 %),
- pulegón (maximum 3,0 %),
- karvón (maximum 1,0 %),
- isopulegol (maximum 0,2 %).

Pomer obsahu 1,8-cineolu a linonénu je minimálne 2 (Nagy et al. 2017).

#### **Tradičné použitie a indikácie**

Droga sa využíva na liečbu týchto ochorení:

- symptomatická úľava pri krčoch gastrointestinálneho traktu, flatulancia, abdominálne bolesti, syndróm dráždivého čreva,

- mierne tenzné bolesti hlavy, symptomatické bolesti svalstva,
- symptomatická liečba prechladnutia a kašľa,
- symptomatická liečba pruritu (Blumenthal et al. 1998).

### **Bronchomukotrópna aktivita**

Silica sa inhaluje pri liečbe nádchy a uvoľňuje upchatie nosa a zlepšuje dýchanie. Predpokladaný mechanizmus účinku je stimuláciou receptoru chladu v respiračnom systéme (Eccles 2003). Droga vykazuje sekretolytickú aktivitu v prieduškách a dekongestačnú v nose. (ESCOP monographs, 2003).

### **Mätová silica**

Existuje viacero štúdií, ktoré dokazujú, že silica inhibuje ciliárnu aktivitu a tiež existujú štúdie, ktoré dokazujú, že silica aktivitu podporuje. (Das et al. 1970).

Ďalšie výsledky priniesla štúdia na 60 subjektoch diagnostikovaných akútnym respiračným ochorením. Počas štúdie bol jednej skupine pacientov podávaný sprej so silicami *Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus globulus*, *Mentha piperita*, *Origanum syriacum*, a *Rosmarinus officinalis*) a druhej skupine bol podaný placebo sprej. Výsledky štúdie ukázali úľavu od symptómov (bolesť hrdla, zachrípnutie, kašeľ) oproti placebo (Ben-Arye et al. 2011).

### **Mentol**

#### *In vivo*

Mentol (v koncentrácii 1 mg/kg vo vodnom rozprašovači, čo odpovedá absorpcii približne 20 µg/kg telesnej váhy) bol podaný králikom. Pri pokuse bola pozorovaný zmena objemu hlienu a zníženie špecifickej tiaže tekutiny v dýchacích cestách. Účinok je pravdepodobne spôsobený priamou stimuláciou buniek v dýchacích cestách. Inhalácia väčších dávok mentolu spôsobila zníženie objemu a množstva hlienu v dýchacích cestách (Boyd a Sheppard 1969).

Počas štúdie na 40 subjektoch, kde bolo predmetom skúmanie účinkov inhalácie L-mentolu, D-isomentolu a D-neomentolu sa zistilo, že L-mentol podporil pocit uvoľneného nosa a pocit ľahšieho dýchania, zatiaľ, čo ostatné látky nevyvolali žiadny účinok. Podľa týchto výsledkov sa dá dedukovať, že L-mentol vyvoláva účinok na sliznici

pomocou pôsobenia na nervové zakončenie a nie svojou vôňou. L-mentol pravdepodobne pôsobí na zakončenie trigeminálneho nervu (Eccles et al., 1988).

Ďalší experiment skúmal teplotu v nosnej dutine pri inhalácii L-mentolu. Zmena teploty v nosnej dutine nenastáva. Na základe týchto výsledkov je predpokladané, že ide o priamu stimuláciu receptorov chladu a tým vyvolanie pocitu uvoľneného nosa (Lindeman 2008). Ďalšia štúdia od autorov Pereira et al. v roku 2013 skúmala účinky inhalácie L-mentolu na rezistenciu horných dýchacích ciest (upper airway resistance - UAR) u subjektov bez pocitu upchatého nosa v bdelom stave. Výsledky neukázali zmenu dýchania ani UAR. Stimulácia receptorov chladu nemoduluje UAR a nenastáva u bdelých subjektov.

Perorálne podanie 11 mg mentolu vyvolalo zmenu pocit dýchania u subjektov počas slepej randomizovanej štúdie s placebo. Štúdie sa zúčastnilo 62 subjektov s nádchou, ale nedošlo k uvoľneniu nosa (Eccles et al., 1990). Podľa viacerých experimentov bola vyslovená myšlienka, že efekt je vyvolaný stimuláciou palatínneho nervu a nervových zakončení na sliznici, čo nevyvoláva zmeny v prúde vzduchu v dutinách (Naito et al. 1991; 1997).

### **Zmena výkonnosti**

Pri štúdiu bola 12 zdravým mužským subjektom podaná voda 500 ml s obsahom 0,05 ml mätovej silice počas 10 dní. U subjektov bola pozorovaná zmena parametrov spirometrie, Zlepšenie bolo pozorované pri parametroch: usilovná vitálna kapacita (FVC - forced vital capacity), vrcholový výdychový prietok (PEF - peak expiratory flow), vrcholový nádychový prietok (PIF - peak inspiratory flow) a dýchanie pri behu na bežiacom páse a maximálny obvod hrudníka pri dýchaní (Meamarbashi a Rajabi 2013).

### **Ďalšie účinky**

Inými účinkami, ktoré droga má sú: spasmolytické, chololerektické, antiproliferatívne, antialergické, antivirálne, antibakterálne, analgetické, hepatoprotektívne (Grigoleit a Grigoleit 2005, McKay et al. 2006).

## Gastrointestinálne účinky

**Tab. 10** Prehľad štúdií a výsledkov

Autor	Spôsob podania	Subjekty	Dávka	Dĺžka podania	Výsledok
Westphal et al. 1996	Tableta	70 pacientov s chronickou dyspepsiou	2 tablety (100 mg mäty a iných bylín) 3-krát denne alebo placebo	14 dní	Úľava od symptómov po 1 týždni oproti počiatku (u placeba bez výsledku)
Madisch et al. 2001	Prášok v kapsulách	60 pacientov s funkčnou dyspepsiou (25-70 rokov)	Denná konzumácia tabliet s bylinami alebo placebom	4 týždne	Zlepšenie symptómov
Uehleke et al. 2002	Tablety	12 pacientov s idiopatickou dyspepsiou	3, 6 alebo 9 tabliet (100 mg mäty a iných bylín) po jedle	Jednorázové podanie	Zlepšenie symptómov v po 3 tabletách

## Kontraindikácie

Kontraindikácie drogy sú:

- hypersenzitivita, ktorá sa v niektorých prípadoch môže prejaviť ako dermatitída na rôznych častiach tela (Vermaat et al. 2008),
- droga nie je vhodná pre pacientov so zápalovým ochorením žalúdka, žlčníku a pečene, pokiaľ to ovplyvňuje jej funkciu (Blumenthal et al. 2000),
- použitie u detí do 2 rokov je kontraindikované kvôli možnosti vzniku laryngospazmu a pre deti do 4 rokov nie je doporučované (Blumenthal et al. 2000).

## Interakcie

Interakcie drogy sú neznáme (Blumenthal et al. 2000).

## Dávkovanie

Dávkovanie drogy:

- perorálne:
  - silica: jednotlivá dávka 0,2 ml,
  - silica upravená do enterosolventnej liekovej formy: priemerná denná dávka 0,6 ml,
- inhalácia:
  - 34 kvapiek silice v horúcej vode,
- vonkajšie použitie:
  - silica: niekoľko kvapiek na postihnuté miesta pokožky (silica sa môže riediť vlažnou vodou alebo rastlinným olejom),
  - vonkajšie polotuhé prípravky: potierajú sa lokálne (Blumenthal et al. 2000).

### 3.9 *Pimpinella anisum*

#### Rastlina

Rastlina patrí medzi z jedných najstarších liečivých bylín. Je vysoká 30–50 cm a má byť pokrytú malými zelenými listami. Kvety sú biele a semená sú zelené až žlté. (Shojaii a Abdollahi Fard 2012).

#### 3.9.1 *Anisi fructus*

#### Droga

Drogu tvorí celý usušený plod (dvojnažka) (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Droga obsahuje silice.

**Tab. 11 Obsah silice podľa European Pharmacopeia 7th ed. rok 2012**

Látka	Obsah
Trans-anetol	87,0-94,0 %
Estragol	0,5-5,0 %
Anisaldehyd	0,1-1,4 %
Linalol	<1,5 %
Alfa-terpineol	<1,2 %
Cis-anetol	0,1-0,4 %
Pseudoisoeugenyl 2-metylbutyrát	0,3-2,0 %
Fenchón	max 0,01 %

Okrem iného obsahuje droga aj:

- oleje (8–16 %): alifatické kyseliny (hlavne kyselina palmitová), linolová, olejová a hlavne kyselina petrozelinová,
- flavonoidy: glykozidy kvercetínu, luteolínu apigenínu, C-glykozidy (izoorientín, izovitexín),
- kumaríny: umbeliferón, skopoletín, bergatén (Nagy et al. 2017).

## **Mechanizmus účinku**

Plod obsahuje silicu, ktorá je prchavá a dráždi epitely v dýchacích cestách a tým sa zvyšuje aktivita buniek a sekrécia hlienu v dýchacích cestách. Pri droge pozorujeme aj antiflogistický a antibakteriálny efekt (Franova et al. 2006).

Prítomnosť flavonoidov napomáha pri liečbe kašľa svojim antioxidantným účinkom. Ich prítomnosť môže znížiť aktivitu cholinesterázy a xantínoxidázy. Tento efekt sa využíva hlavne pri liečbe kardiovaskulárnych a renálnych ochorení. Pri terapii kašľa pôsobia spazmolyticky a bronchodilatačne. Taktiež droga vykazuje aj istý antibakteriálny, antivirálny, insekticídny a antioxidantný efekt (Franova et al. 2006; Shojaii a Abdollahi Fard 2012).

## **Klinické štúdie**

Klinická štúdia bola vykonaná na 62 pacientoch s bežným nachladením, bronchitídou a ochorením respiračného systému s produkciou viskózneho hlienu, a pacientom bolo podávaných 7,5-15 ml sirupu počas v priemere 12 dní (3-23). U všetkých pacientov bolo pozorované zlepšenie symptómov oproti počiatočnému stavu. (Büechi et al. 2005).

Ďalej bola vykonaná štúdia, kde sa plod anízu použil pri liečbe alergickej astmy. Bola použitá zmes drog vo forme čajovej zmesi obsahujúca 2,5 g anízu, feniklu a rasce, 7,5 g harmančekových kvetov, 0,3 g koreňu sladkého drievka a 2,5 g šafranových kvetov, 1,3 g mletého kardamónu a semien rastliny *Nigella sativa*. Skupinu subjektov tvorilo 40 pacientiek vo veku 30–50 diagnostikovaných s ochorením alergická astma užívajúcich ketotifén 1 mg dvakrát denne a salbutamol 2 mg raz denne. Subjekty boli rozdelené na polovicu. Prvá skupina užívala šálku čaju zo zmesi drog dvakrát denne a druhá skupina užívala čaj z *Camellia sinensis* ako placebo. Medikácia bola upravená na ketotifén a salbutamol raz denne. Výsledky ukázali redukciu nočných symptómov, frekvencie a intenzity kašľa a zlepšenie spirometrických parametrov oproti placebo (Haggag et al. 2009).

## **Bronchodilatačná aktivita *in vitro***

Plody, v koncentrácii 1,0 mmol/l, mali vplyv na relaxáciu buniek v stiahnutom stave a tieto bunky boli izolované z trachey morčat'a. Bronchodilatačný efekt môže byť spôsobený inhibíciou na muskarínových receptoch (Boskabady et al. 2001).

## **Indikácie**

Táto droga sa využíva na liečbu dyspeptických problémov, ako expektorans na podporu vykašliavania a pri prechladnutí (Nagy et al. 2017).

## **Nežiadúce účinky**

Boli zaznamenané prípady alergických reakcií na úrovni respiračného systému, gastrointestinálneho traktu a dermálne vyrážky a opuchy. Bol hlásený aj prípad edému jazyka (Gázquez García et al. 2007). Alergická reakcia je spôsobená imunoglobulínom typu IgE (Garcia Gonzalez et al. 2002). Aníz obsahuje kumaríny, ktoré by mohli byť zodpovedné za fototoxicitu, ale v čajovinách sa nenachádzajú (Newall et al. 1996).

## **Dávkovanie**

Dospelí a deti nad 12 rokov: jednotlivá dávka 1- 3,5 g ako čajovina v 150 ml vody trikrát denne (Blumenthal et al. 1998).

## **Kontraindikácie a interakcie**

Prípravky nie sú vhodné pre pacientov s anamnézou alergických reakcií na aníz. Produkty s vysokým obsahom anízu nie sú odporúčané pre deti do 12 rokov kvôli nedostatku údajov. Obsah kumarínov nabáda k interakcii s warfarínom, ale klinicky významné interakcie neboli zaznamenané (Heck et al. 2000).

### **3.9.2 *Anisi aetheroleum***

#### **Droga**

Drogou je silica získaná destiláciou vodnou parou z plodov *Pimpinella anisum* (Nagy et al. 2017).



## Obsahové látky

**Tab. 12 Obsahové zložky silice podľa European Pharmacopeia 7th ed 2012**

Látka	Obsah
Trans-anetol	87,0-94,0 %
Estragol	0,5-5,0 %
Anisaldehyd	0,1-1,4 %
Linalol	<1,5 %
Alfa-terpineol	<1,2 %
Cis-anetol	0,1-0,4 %
Pseudoisoeugenyl 2-metylbutyrát	0,3-2,0 %
Fenchón	max 0,01 %

### Indikácie

Indikácie sú rovnaké ako pre *Anisi fructus*.

### Mechanizmus účinku

Zložky silice dráždia epitely v dýchacích cestách a tým sa zvyšuje aktivita buniek a sekrécia hlienu v dýchacích cestách (Franova et al. 2006).

### Bronchodilatačná aktivita

Silica, v dávke 1,0 mmol/l, mala vplyv na relaxáciu buniek v stiahnutom stave a tieto bunky boli izolované z trachey morčat'a. Bronchodilatačný efekt môže byť spôsobený inhibíciou na muskarínových receptoch (Boskabady et al. 2001).

### Expektoračné účinky

Intragastrická aplikácia 1,0-50,0 mg/kg silice morčatám zvýšila bronchiálnu sekréciu (Boyd a Pearson 1946).

Intragastrická aplikácia 2 kvapiek silice v emulzii s *gummi arabicum* zvýšila sekréciu v respiračnom systéme u mačiek (Van Dongen a Leusink 1953).

Inhalácia 1 ml/kg anisaldehydu u králikov, zvýšila objem tekutiny v respiračnom systéme počas 4–6 hodín a znížila špecifickú gravitačnú tiaž tekutiny v respiračnom systéme (Boyd a Sheppard 1968).

### **Dávkovanie**

Denná dávka je 0,3 g (0,4 ml silice) (Blumenthal et al. 1998).

### **Indikácie**

Indikácie sú rovnaké ako pre *Anisi fructus*.

### **Nežiadúce účinky**

Nežiadúce účinky sú rovnaké ako pre *Anisi fructus*.

### 3.10 *Polypodium vulgare*

#### Rastlina

Je to stálo zelená trvalá papraď s kopijovitými, kožovitými listami s hlbokými záreznami pozdĺž celého listu. Listy rastú z plazivého podzemku. Výtrusy sú na spodných stranách listov v dvoch radoch (Gardenia.net 26.2.2022).

#### 3.10.1 *Polypodii rhizoma*

#### Droga

Drogu tvorí sušený podzemok, ktorý môže byť celý alebo rezaný (Nagy et al. 2017).

#### Indikácie

Indikáciami drogy sú:

- v tradičnom použití ako expektorans pri liečbe kašľa,
- v tradičnom pri krátkodobej liečbe zápchy (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Obsahovými látkami drogy sú:

- saponíny:
  - steroidné saponíny:
    - osladín, polypodosaponín, 31- norcycloartanol, 31-norcyklolaudenol, 7,21-euphadién,  $\alpha$ -polypodatetraén, acetáty cykloartanolu, cyklolaudenolu, cyklomargenolu a cyklopodmenolu,
  - triterpénové saponíny:
    - 7-fernén, 9- fernén, 17-hopén, 22-hopén, 13-neohopén, 14-serratén, 17,21-dammaradién, acetát dryocrassolu,
- silica: kyselina maslová, kyselina laurová, kyselina jantárová, estery kyseliny masovej, kyseliny  $\alpha$ -metylmaslovej a kyseliny izovalerovej, metylester kyseliny salicylovej, benzylalkohol,
- oleje: triglyceridy kyseliny palmitovej, olejovej a linolénovej (Nagy et al. 2017).

Účinky drogy (Ahmad Dar et al. 2012):

- cholagogum,
- expektoračné účinky,
- diuretické a laxatívne,
- podporuje trávenie,
- antispasmodické,
- antiepileptické,
- hypotermické a antipyretické,
- analgetické.

Droga obsahuje saponíny, ktorým sa prisudzuje expektoračný účinok.

Spazmolytický účinok sa terapeuticky využíva pri rôznych druhoch kolík a v kombinácii s inými drogami sa využíva na úľavu od kašľa a tiež uľavuje od bronchospazmov.

Terapeutickú indikáciu a tradičné použitie pri terapii nachladnutia a symptomatickej liečbe kašľa podporujú aj antivirálne účinky a antibakteriálne účinky (Ahmad Dar et al. 2012).

### **Dávkovanie**

Dávkovanie drogy (Madaus 1938):

- čajovina 2-4 g,
- extrakt: 1-3 g,
- pri liečbe zápchy: 3 čajové lyžičky zaliate horúcou vodou.

### **Interakcie**

Interakcie drogy nie sú známe.

### 3.11 *Primula veris, P. elatior*

#### Rastlina

Má výšku do 20 cm. Stonka je bezlistá a kvet rastú v okolíku žltej farby. Listy vyrastajú z prízemnej ružice (Hoskovec 2007).

#### 3.11.1 *Primulae flos*

#### Droga

Droga pozostáva z celého alebo rezaného kvetu (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Obsahové látky drogy (Hänsel et al. 1994, Wichtl 2004):

- triterpénové saponiny (až 2%)
- flavonoidy - apigenín, rutosid, kvercetagénin-3-gentiobiozid, 3',4',5' – trimetoxylavón, kaempferol-3-rutinozid a isorhamnetin-3-glukozid len v *Primula elatior*,
- karotenoidy,
- stopy silice, rozmarínová kyselina,
- monosacharidový polyol D- volemitol a iné,
- vo vzdušných častiach je aj látka primín a iné chinínové zlúčeniny, ktorým sa pripisujú alergie.

#### Indikácie

**Tab. 13** Prehľad indikácii drogy

Indikácia	Literatúra
Kašeľ	List a Hörhammer 1977
Katar	Blumenthal et al. 1998, Wichtl 2004,
Expektorans pri bronchitíde	Wichtl 2004

Tieto indikácie sú podložené výskytom saponínov.

#### Mechanizmus účinku

Saponíny zvyšujú bronchiálnu sekréciu, znižujú viskozitu sekrétu a tým uľahčujú vykašliavanie. Ďalším účinkom je povrchová aktivita saponínov, čo tiež pomáha pri znížení viskozity hlienu a expektoračnému efektu drogy (Hostettman a Marston 1995).

Saponíny dráždia mukózu žalúdka a tým reflexne zvyšujú sekréciu v respiračnom systéme a znižujú jeho viskozitu, čo umožňuje jeho jednoduchšie odstránenie z dýchacích ciest (Hänsel et al. 1994, Boyd 1954).

### Účinky drogy

*In vitro* experimenty sa okrem expektoračných účinkov zaoberajú antivirálnymi, antimykotickými a antibakterálnymi účinkami.

*In vivo* experimenty na králikoch, ukazujú účinky extraktu a dokazujú, že droga má expektoračné vlastnosti porovnateľné s registrovanými látkami. U zvierat bolo pozorované zvýšenie brachiálnej sekrécie (Chibanzuga et al. 1984).

Pri hodnotení prípravku BNO-101 (Sinupret), s obsahom drog *Gentianae radix*, *Primulae flos*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos*, *Verbenae herba*; v pomere 1:3:3:3:3, bolo preukázané, že tento liečivý prípravok má mukoaktívne účinky. Liečivý prípravok bol podávaný v kombinácii s antibiotickými liečivými prípravkami na liečbu akútnej sinusitídy. Výsledky terapie boli porovnateľné s inými látkami ako ambroxol a N-acetylcysteín (Meltzer et al. 2006).

**Tab. 14** Prehľad zdokumentovaných účinkov voči mikroorganizmom

Literatúra	Účinok
Wolters 1966	Fungistatický a fungicídny efekt
Tschesche a Wulff 1965	Antimykotický a antibakteriálny účinok proti <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>
Margineanu et al. 1976	Antimykotický efekt proti <i>Candida albicans</i>

### Dávkovanie

Pri tekutom extrakte je maximálna denná dávka 2,5–7,5 g (Blumenthal et al. 1998). Droga ako čaj sa pripravuje z čajovej lyžička drogy v 150 ml vody 2–4 g denne (Witchl 2004).

### Interakcie

Údaje o interakciách nie sú známe.

## Kontraindikácie

Precitlivosť a alergické reakcie na rastlinu sú kontraindikáciami drogy (Witchl 2004).

### 3.11.2 *Primulae radix*

#### Droga

Drogu tvorí celý alebo rezaný podzemok a koreň (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Prehľad obsahových látok (Nagy et al. 2017):

- Triterpénové saponíny (3-10 % hlavne primulasaponín (tetraglykozid protoprimulagenínu A),
  - o glykozidované na C-3,
  - o sú derivované od protoprimulafenínu A, z ktorého hydrolyzou vzniká primulagenín A,
  - o saponiny -primacrosaponín, priverosaponín B priverosaponín B-22-acetát s ich aglykónmi – anagalligenín A, priverogenín B, priverogenín B-22- acetát.
- Fenolické glykozidy až 2,3% - primulaverín a primverín - primeverozidy metyl esteru 4-metoxy- a 5-metoxysalicylovej kyseliny.
- Cukry podzemných orgánov disacharidy: primveróza (6-xylozylglukóza).

#### Indikácie

Indikácie sú rovnaké ako pre *Primulae flos*.

Respiračný systém:

- produktívny kašeľ,
- katar dýchacích ciest,
- bronchitída,
- obštrukcie dýchacích ciest,
- v tradičnom použití:
  - o čierny kašeľ,
  - o astma (Witchl 2004).

## Mechanizmus účinku

Rovnaký ako droga *Primulae flos*.

## Účinky

### *In vitro*

Nauert et al. v roku 2005 študoval účinky tekutého extraktu *Primulae radix* a *Thymi herba* samostatne a v kombinácii. Pri experimente zistil, že droga *Primulae radix* inhibovala uvoľnenie IL-8 (interleukín 8) indukované LPS. *Thymi herba* mala len mierne účinky. Účinky boli najvýraznejšie u použitie kombinácie týchto rastlín. Na základe tohto experimentu autori vysvetlili mukolytický účinok.

Účinky hexánového extraktu (50 µg/ml) získané z koreňa *Primula veris* inhibujú cyklooxygenázu 1 a cyklooxygenázu 2 (COX-1 a COX-2) na 54 % a 66 % (Lohmann et al. 2000).

### *In vivo*

Saponíny získané z koreňa v koncentrácii 1 : 10 000, zvýšili ciliárnu aktivitu epitelu v hrdle žaby. Efekt bol vysvetlený na základe zníženia povrchového napätia (Vogel 1963).

Ďalšie účinky: antivirálne, antimykotické a antibakteriálne.

## Dávkovanie

Dospelí.

- čajovina: 0,2–0,5 g drogy v 150 ml vody, denná dávka: 0,6-3g drogy (Witchl 2004).



### **3.12 *Sisymbrium officinale***

#### **Rastlina**

Rastlina má dlhé vzpriamené stonky, drobné zelené listy a žlté kvety. Plodom je šesľuľa (Zorzam et al. 2020).

#### **3.12.1 *Sisymbrii officinalis herba***

#### **Droga**

Drogu tvoria usušené kvetnaté časti rastliny (Nagy et al. 2017)

#### **Použitie a indikácie**

V tradičnom použití sa droga využívala pri liečbe laryngitídy, faringitídy, kašľa, zachrípnutí a strate hlasu a astme a na uľahčenie vykašliavania. (Nagy et al. 2017).

#### **Obsahové látky**

Droga obsahuje:

- glukozinoláty (do 0,9 %) – glukoputranjivín, putranjivín, glukohapín,
- kardioglykozidy – halvetikozid, corchorozid A,
- adenín, adenzín, guanozín (Nagy et al. 2017).

#### **Myorelaxačné účinky**

Účinky extraktu z drogy boli skúmané na izolovaných bunkách trachey morčiat pri koncentráciách 0,1–3 000 µg/ml. Spazmy boli vyvolané rôznymi látkami: karbachol, histamín a cysteinyl leukotrién LTC<sub>4</sub> (leukotrién C<sub>4</sub>). Extrakt vykazoval myorelaxačné účinky voči všetkým látkam a je predpokladom, že tieto účinky nie sú viazané na jeden typ receptoru. Myorelaxačné účinky boli výraznejšie pri použití látok histamín a LTC<sub>4</sub>, ktoré sú v organizme produkované pri zápalových ochoreniach respiračného systému (Di Sotto et al. 2010).

#### **Protizápalové účinky**

Roztoky drogy, boli testované na protizápalové účinky pri opuchu vyvolanom krotónovým olejom. Protizápalové účinky boli len mierne a pozorované pri vyšších koncentráciách (Politi et al. 2008).

### **Antioxidačné účinky**

Štúdia od Amodeo et al. (2019) dokázala *in vitro* antioxidačné účinky rastliny *Sysimbrium officinale*. Droga dokázala inhibovať účinky mediátora NO pri LPS-stimulovaných makrofágoch. Antioxidačné účinky boli preukázané pri peroxidácii lipidov indukovanej terc-BOOH.

### **Dávkovanie**

Dávkovanie drogy ako čaj je 0,5-1,0 g drogy trikrát až štyrikrát denne (Hänsen et al. 1994).

### **Kontraindikácie**

Kontraindikáciami je hypersenzitivita a alergia (Calcinoni 2017).

### **Interakcie**

Interakcie nie sú známe (Calcinoni 2017).

### 3.13 *Thymus vulgaris*, *T. zygis*

#### Rastlina *Thymus vulgaris*

Rastliny sú zakrpatené kry s malými, čiarkovitými až vajcovitými, aromatickými, tmavo sivo-zelenými listami a koncovými klasmi malých, strapcovitých, bielych alebo ružových kvetov (Patil et al. 2021).

#### 3.13.1 *Thymi herba*

##### Droga

Drogu tvoria usušené, od stoniek oddelené listy a kvety (Nagy et al. 2017).

##### Obsahové látky

Obsahové látky drogy (Nagy et al. 2017):

- silica – „tymolového“ typu a p-cymén,  $\gamma$ -terpinén, linalol,  $\beta$ -myrcén, 1,8-cineol, borneol,
- flavonoidy – glykozidy apinenín, luteolínu, 6- hydroxyluteolínu, metoxyderiváty flavónov - cirsilineol, eriodiktyl, thymonín,
- deriváty kyseliny škoricovej - kyseliny kávová rozmarínová,
- polysacharidy (do 8 %).

##### Indikácie

Droga sa využíva pri liečbe rôznych ochorení (Patil et al. 2021):

- respiračný systém:
  - o astma,
  - o bronchitída,
  - o čierny kašeľ,
  - o pharyngitída,
  - o nachladnutie,
- pokožka:
  - o dezinfekčné účinky,
  - o liečba rán,
  - o dermatitídy.

Ďalšie využitie: antiparazitické účinky a anthelmentikum.

### Expektoračné a sekretomotorické účinky

Pri štúdií bol pacientom s akútnou bronchitídou podávaný práškový extrakt z *Thymus vulgaris* 160 mg a *Primula vulgaris* 60 mg po dobu 11 dní. Podávaný extrakt znížil prejavy symptómov kašľa a ďalších symptómov bronchitídy oproti placebo (Kemmerich et al. 2007).

K dispozícii sú hlavne historické výsledky štúdií a experimentov, ktoré dokazujú expektoračné účinky. Výsledky experimentov ukazujú, že silica má sekretomotorické účinky (Gordonoff a Merz 1931). Expektoračné účinky sú tiež pripísané saponínom. Pôsobenie silice alebo jej jednotlivých zložiek (tymol alebo karvakrol) zvyšujú aktivitu cilií epitelu pharynxu žaby (Freitag et al. 1933) a extrakt má vplyv na sekréciu v bronchoch (Schill at al. 1932).

### Spazmolytické účinky *in vitro*

Tab. 15 Prehľad výsledkov štúdií

Typ roztoku	Dávka	Subjekt	Výsledok	Autor a rok
Extrakt (DER 1,7-2,5:1) extrakčné rozpúšťadlo roztok amoniaku 10% + glycerol 85% + etanol 90 % + voda 1:20:70:109	2-10 mg/ml	<i>Trachea</i> potkana	Inhibícia spazmu indukovaného endotelínom	Engelbertz et al. 2008
Etanolový extrakt (DER 1:2), extrakčné rozpúšťadlo etanol 25 %	0,133–0,266 ml/20 ml	<i>Ileum a trachea</i> morčiat	Spazmolytický efekt	Van den Broucke et al. 1981
Etanolový extrakt (etanol 70%) obsah tymolu 0,072%, karvakrolu 0,005%)	0,2-2,0% V/V	<i>Trachea</i> morčiat	Spazmolytický účinok	Meister et al. 1999

**Tab. 15** Prehľad výsledkov štúdií - pokračovanie

Typ roztoku	Dávka	Subjekt	Výsledok	Autor a rok
Extrakt rastliny	Konkrétna dávka nie je známa	$\beta$ 2-receptory	Ovplyvnenie receptorov a zlepšenie mukociliárnej klirens	Wienkötter et al. 2007
Vodné extrakty <i>Thymus vulgaris</i> (macerát a extrakt z 50 g rastliny v 300 ml vody, (konečná koncentrácia 10 %)	Efekt pri zložení 0,25-1 % v testovacom roztoku	<i>Trachea</i> morčiat	Relaxačné podobné teofylínu	Boskabady et al. 2006
Extrakt zbavený tymolu výsledný extrakt - 96 $\mu$ g/g tymolu a 41 mg/g flavonoidov - luteolín-7-O-glykozid bol hlavný zástupca flavonoidov	Luteolín pri dávkach 2-10 mg/ml	<i>Trachea</i>	Luteolín má spazmolytický účinok	Engelbertz et al. 2012

*In vivo*

Extrakty s nízkym (< 0,005%) a normálny obsahom tymolu (0,038% a 0,15%) boli podávané samiciam potkana Wistar. Extrakt s normálnym obsahom tymolu mal lepší efekt na aktivitu cilií (Begrow et al. 2010 ).

## Protizápalové účinky a antioxidačné účinky

Tab. 16 Prehľad štúdií a výsledkov

Účinok	<i>In vivo/vitro</i>	Subjekt	Forma podania	Výsledok	Autor a rok
Protizápalový	<i>In vitro</i>	Myšacia makrofágová bunková línia J774A.1	Vodný extrakt v koncentrácii 16 µg/ml	Zachytávanie NO, za účink pravdepodobne zodpovedajú flavonoidy	Vigo et al. 2004
Antioxidačný	<i>In vitro</i>	Hovädzi sérový albumín	Vodný extrakty	Polysacharidy vykazujú vysokú antioxidačnú aktivitu proti radikálu difenyl-pikrylhydrazyl (DPPH).	Banerjee et al. 2019

### Dávkovanie

Dospelí:

- čajovina 1–2 g drogy niekoľkokrát denne (Blumenthal et al. 1998),
- tinktúra (1:10): jednorazová dávka 40 kvapiek 3-krát denne (ESCOP 2003).

Deti do 1 roku:

- čajovina: jednotlivá dávka 0,5–1 g (ESCOP 2003).

Deti od 1 roku:

- čajovina: jednotlivá dávka 1–2 g (ESCOP 2003).

### Interakcie

Interakcie nie sú známe.

### Kontraindikácie

Kontraindikáciou je hypersenzitivita (ESCOP 2003).

### 3.13.2 *Thymi aetheroleum*

#### Droga

Drogu tvorí silica získaná destiláciou vodnou parou z kvitnúcej nadzemnej rastliny (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Obsahové látky drogy (Nagy et al.2017):

- $\alpha$ -tujén: 0,2-1,5 %,
- $\beta$ -myrcén: 1,0-3,0 %,
- $\alpha$ -terpinén: 0,9-2,6 %,
- p-cymén: 14,0-28,0 %,
- $\gamma$ -terpinén: 4,0-12,0 %,
- linalol: 1,5-6,5 %,
- terpinén-4-ol: 0,1-2,5 %,
- karvakrolmetyléter: 0,05-1,5 %,
- tymol: 37,0-55,0 %,
- karvakrol: 0,5-5,5 %.

#### Indikácie

Indikácie drogy rovnaké ako pre *Thymi herba*.

#### Expektoračné činky

K dispozícii sú hlavne historické výsledky štúdií a experimentov, ktoré dokazujú expektoračné účinky. Výsledky experimentov ukazujú že silica má sekretomotorické účinky (Gordonoff et al., 1931). Expektoračné účinky sú pripisované saponínom. Pôsobenie silice alebo jej jednotlivých zložiek (tymol alebo karvakrol) zvyšujú aktivitu cilií epitelu pharynxu žaby (Freitag et al., 1933) a extrakt má vplyv na sekréciu v bronchoch (Schill at al., 1932).

## Spazmolytické účinky

Tab. 17 Prehľad výsledkov štúdií

<i>In vitro/In vivo</i>	Forma	Subjekt	Účinok	Autor a rok
<i>In vitro</i>	Metanolový roztok	Bránica potkana, <i>ileum</i> morčat'a	Spazmolytický	Lis-Balchin et al. 1997
<i>In vitro</i>	Tymol	$\alpha$ 1-, $\alpha$ 2- a $\beta$ -adrenoreceptory a svalovina žalúdku morčat'a	Spazmolytický a tiež inhibícia kontrakcií	Beer et al. 2007
<i>In vitro</i>	Tymol	<i>Ileum</i> morčat'a a <i>trachea</i>	Inhibícia spazmov	Reiter a Brandt 1985

## Antioxidačné a protizápalové účinky

Silica inhibuje biosyntézu prostaglandínov (Wagner et al. 1986). Tymol inhiboval uvoľnenie neutrofil-elastázy, jej inhibícia chráni bunky tkanív pred zápalovými procesmi (Braga et al. 2006).

Tymol nemal efekt pri inhibícii opuchu, ale karvakrol bol účinný pri štúdiu *in vitro*. Štúdia preukázala, že látky majú schopnosť inhibovať pohyb leukocytov a to hlavne karvakrol a tymol pôsobil ako chemoatraktant. Týmto mechanizmom sa vysvetľuje schopnosť látok znížiť zápalové procesy v organizme a ich protizápalový účinok (Fachini-Queiroz et al. 2012).

Karvakrol a tymol preukázali zníženie IL-2, IFN- $\gamma$ , (TNF)- $\alpha$  a interleukínu 1 (IL-1). Týmto mechanizmom ovplyvňovali aktivitu T-lymfocytov a modulovali imunitnú odpoveď. Látky majú schopnosť ovplyvňovať enzým cyklooxygenáza-2 (COX-2) (Gholijani et al. 2015).

## Interakcie

Interakcie drogy nie sú známe.

## Kontraindikácie

Rovnaké ako pre *Thymi herba*.



**Dávkovanie**

Dospelí:

- perorálne použitie: jednorazová dávka: 4-5 kvapiek, 3-5 krát denne (Martindale 1972).

### 3.14 *Verbascum thapsus*, *V. densiflorum*, *V. phlomoides*

#### Rastlina

Dvojiročné rastliny husto šedo-bielo až žltkasto plstnatá, s priamou, nevetvenou a husto olistenou stonkou. Listy sú podlhovasté a môžu vyrastať z prízemnej ružice. Kvety má vo zväzoch a tvoria hustý žltý klas. Plodom je tobolka (Slavík et al. 2004).

#### 3.14.1 *Verbasci flos*

#### Droga

Drogu tvorí usušená kvetná koruna s prirastenými tyčinkami (Nagy et al. 2017).

#### Obsahové látky

Prehľad obsahových látok (Nagy et al. 2017; Bredley et al. 2006):

- Slizy (3 %) xyloglukán a rozvetvený arabinogalaktán.
- Flavonoidy :
  - o 0,57 % u *V. phlomoides*, 0,22 % u *V. densiflorum*,
  - o *Verbascum thapsus* ssp. *Thapsus*: 6- hydroxyluteolín 7-glukozid, 3'-metylkvercetin a 7,4'-dihydroxyflavón 4'-ramnozid.
  - o V kvete *V. densiflorum*: apigenín a luteolín a ich 7-glukozidy, kvercetin 7-glukozid a 3,7- glukozid, tamarixetin 7-rutinozid a diosmín (diosmetín 7-rutinozid), glykozidy luteolínu a prevládajúci kvercetin.
  - o V kvete *V. phlomoides*: tamarixetin 7-rutinozid (prevláda), tamarixetin 7-glukozid, apigenín a luteolín a ich 7-glukozidy, diosmín, chrysoeriol, eriodictyol, kaempferol, quercetin a rutin. Hlásená prítomnosť hesperidínu nebola potvrdená.
- Fenylypropanoidy – verbaskozid – *V. phlomoides* 0,2 %, *V. densiflorum* 0,1-0,7 %.
- Triterpénové sapony odvodené od 13 $\beta$ ,28-epoxyoleanánu *V. densiflorum* neboli dokázané, *V. phlomoides* – verbaskospanín a jeho deriváty *V. densiflorum* thapsuíny.

- Iridoidy - *V. phlomoides* 0,56 %, *V. densiflorum* 0,13 % - aukubín, katalpol a ich 6-xylozyl deriváty.

### **Použitie a indikácie**

V tradičnom použití sa droga používa na liečbu kataru horných dýchacích ciest, kašľa a prechladnutie a toto použitie bolo doložené v literatúre od autora Wichtl (2004) a British Herbal Compendium (Bradley, 2006).

### **Expektoračné účinky**

Polysacharidové slizy upokojujú podráždené tkanivo. Expektoračný účinok sa dá vysvetliť na základe prítomnosti saponínov, ktoré stimulujú tvorbu tekutín v dýchacích cestách. Protizápalové vlastnosti sa dajú vysvetliť na základe obsahu iridoidných glykozidov a flavonoidov, ktoré znižujú zápal (Grieve, 1981). Droga kombinuje expektoračný účinok svojich saponínov s upokojujúcim účinkom slizu, vďaka čomu je táto bylina veľmi užitočná pri liečbe zachrípnutia, kašľa, bronchitídy, astmy a čierneho kašľa (Mabey 1988).

Pri experimente sa merala rýchlosť ciliárneho transportu epitelu pažeráka žaby. Bromhexín zvýšil túto rýchlosť transportu 1,34-násobne a zvýšenie rýchlosti až 1,38-násobne bolo pozorované pri skúmaní čajoviny so zložkami: podbeľ, fenikel, aníz, skorocel, sladké drievko, senovka grécka, koreň ibišu a tymián. V tejto *in vitro* štúdiu, vodný extrakt (6,4 g rastlinnej drogy/100 ml) *Verbasci flos* nemal vplyv na rýchlosť ciliárneho transportu. Prípravky s obsahom anízu a feniklu zvýšili rýchlosť ciliárneho transportu. Štúdia neberie do úvahy iné mechanizmy pôsobenia rastlinnej drogy. Iné mechanizmy účinku látok v droge (saponíny) môžu byť zodpovedné za expektoračný účinok (Müller-Limmroth a Fröhlich, 1980).

### **Protizápalový a antioxidačný**

#### **Verbaskozid**

V štúdiu dokázala, že verbaskozid zachytáva radikály NO, čo pravdepodobne prispieva k protizápalovému účinku. Sedem fenyletanoidov, vrátane akteozidu (verbaskozid) v koncentrácii 100–200 mM znížilo jeho akumuláciu v bunkách J774, ktoré boli stimulované lipopolysacharidom (0,1 µg/ml). Pri 200 mM inhibovali akumuláciu dusitanov u makrofágov v myšom peritoneálnom exsudáte (Xiong et al. 1999).

Okrem toho verbaskozid inhiboval enzým 5- lipoxygenáza a jeho produkty 5-HETE a leukotrién B4 v ľudských polymorfonukleárných leukocytoch. Verbaskozid (akteozid) vykazoval vysokú aktivitu pri zachytávaní voľných radikálov (Kimura et al. 1987).

Protizápalová aktivita verbaskozidu bola preukázaná v štúdiu pri perorálnom podaní v dávke 150 mg/kg. Verbaskozid inhiboval tvorbu edému (indukovaný karagénanom) u potkanov o 94 %, v porovnaní so 40% inhibíciou indometacínom v dávke 10 mg/kg (Schapoval et al. 1998).

Ďalšia štúdia dokázala, že verbaskozid je schopný inhibovať účinky kyseliny arachidónovej. Pri experimente bol edém myšacieho ucha indukovaný podaním 20 µl kyseliny arachidónovej (100 mg) rozpustenej v acetóne (1 ml) a podaný do oboch uší zvierat'a. Verbaskozid inhiboval edém o 6 % pri dávke 1 mg/ucho a o 14 % pri dávke 3 mg/ucho (Murai et al.,1995).

### **Antivirálny účinok**

Antivirálna aktivita bol preukázaná u štúdie, kde odvaru z kvetu ( pri experimente bol použitá rastlina *Verbascum thapsus*), ktorý pri koncentrácii 1 % znížil titer vírusu chrípky typu A2 o 4,9 log. Pri štúdiu boli tiež dokázané supresívne účinky na vírus chrípky typu B (titer vírusu sa znížil o 2,5 log) (Skwarek 1979).

### **Dávkovanie**

Dospelí:

- čaj: jednorazová dávka: 1,5–2 g bylinnej drogy v 150-250 ml vriacej vody dvakrát denne,
- tekutý extrakt (1:1 g/ml): 1,5–2 ml dvakrát denne,
- tinktúra (1:5 g/ml): 7,5–10 ml dvakrát denne (Blumenthal et al. 2000).

### **Interakcie**

Interakcie nie sú známe.

## 4 Diskusia

Kašeľ je častým symptómom mnohých chorôb a jeho prítomnosť pacientom znepríjemňuje priebeh choroby až znižuje kvalitu života. Akútnym infekčným ochorením dýchacích ciest dospelý človek trpí 2–4-krát za rok a deti v školskom veku až 7-10-krát za rok (Vranová a Vašut 2018). Prírodné látky a rastlinné produkty majú dlhú históriu využitia pri terapii produktívneho kašľa a ich význam je zdokumentovaný vo veľkom počte vedeckej literatúry. Informácie z analytického a botanického pohľadu sú dobre dostupné a sú často odborne kvalitné. Farmakologické údaje sú často nejasné, pretože experimenty neprevádzajú farmakologický výskum za použitia vhodného modelu a použitia kontrol. Práce často používajú látky v nereálnych koncentráciách a výsledky experimentov sú len teoretické s takmer nereálnym praktickým uplatnením. U niektorých rastlín farmakologický výskum so všetkými náležitosťami a možnosťami praktického uplatnenia takmer chýba.

Cieľom mojej práce bolo zhrnúť doterajšie poznatky z odbornej literatúry a doložiť farmakologické účinky liečivých rastlín s expektoračným účinkom. U klasických liečiv existujú jednoznačné dôkazy o ich farmakologickom pôsobení, no však pôsobenie liečivých rastlín na organizmus je menej jasné. Tieto liečivé produkty sú často registrované len na základe tradičného použitia ako tradičné rastlinné liečivé prípravky bez dopĺňajúcich vedeckých dôkazov, ale niektoré sú už registrované ako liečivý prípravok a ich účinnosť je podložená farmakologickým výskumom a výsledkami z klinických štúdií (Vranová a Vašut 2018).

Ako expektorancia a podporná liečba sa využíva rozmanitá skupina rastlinných drog z rôznych čeľadí, ktoré obsahujú rôzne skupiny látok. Obsahujú látky, ktoré sú zodpovedné za farmakologický účinok (na základe doterajších dôkazov a predpokladov) pochádzajú z konkrétnych skupín prírodných látok. Tieto prírodné látky sa zaradzujú do skupín saponínov, flavonoidov a silíc. Vybraní zástupcovia z týchto skupín preukázateľne vykazujú expektoračné účinky, ktoré boli potvrdené viacerými *ex vivo* a *in vivo* štúdiami. Súčasťou tejto diplomovej práce bolo vytvorenie prehľadu obsahových látok každej rastliny a v rámci dostupných informácií priradiť látkam expektoračné vlastnosti a mechanizmy ich pôsobenia (pokiaľ sú objasnené). U niektorých skupín rastlín sú potvrdené ďalšie účinky, ktoré tieto skupiny látok vykazujú. Najčastejšie ide o spazmolytické, antibaktriálne, anitvirálne, antimykotické, antioxidačné

a protizápalové. Aj tieto doplnujúce účinky, môžu byť pre pacientov prínosné pri terapii produktívneho kašľa rôznych etiológií a doplniť expektoračné pôsobenie.

Liečba kašľa je väčšinou symptomatická, ale pokiaľ ide o chronické ochorenia ako astma alebo chronická pľúcna choroba, ochorenie vyžaduje nasadenie kauzálnej terapie. Podobne u akútnych bakteriálnych infekcií sú základom liečby vhodné antibiotiká. U týchto pacientov je možné liečbu podporiť expektoranciami. Pri akútnych ochorení respiračného systému môže ich užívanie zmierniť priebeh ochorenia a závažnosť symptómov a/alebo skrátiť dobu trvania ochorenia. Pri chronických ochoreniach môže dôjsť k úľave od symptómov, k zníženiu dávky alebo frekvencie užívania inej farmakoterapie a možnému zlepšeniu spirometrických alebo iných odpovedajúcich parametrov.

Pri každej liečbe je dôležité dodržať správne dávkovanie. Zatiaľ čo sa pri klasických liečivách dá jednoducho odmerať podávaná dávka, u rastlinných prípravkov je dávkovanie zložitejšie. Obsah farmakologicky aktívnych zložiek nie je u liečivých rastlín stále rovnaký a ich pomer je tiež premenlivý. Zmeny v obsahu látok môžu byť spôsobené manipuláciou a spracovaním. Štandardné technologické postupy pri výrobe liečivých prípravkov sú veľmi dôležité. Jednou z obľúbených možností je príprava štandardizovaných extraktov. Otázka technologického spracovania však nebola súčasťou mojej diplomovej práce.

Látky prírodného pôvodu sú obľúbeným zdrojom pri hľadaní nových liečiv. Identifikácia chemických štruktúr zodpovedných za konkrétne farmakologické účinky môže výrazne pomôcť pri vývoji ďalších derivátov. To platí aj pri vývoji expektorancií. Napríklad známe mukolytikum bromhexin vznikol na základe vasicinonu, hlavnej obsahovej látky v rastline *Adhatoda vasica*, ktorá sa používa v tradičnej indickej medicíne (Zanasi et al. 2017). Okrem toho, preparáty na základe liečivých rastlín obvykle obsahujú zmes viacerých látok a nie je možné vylúčiť ich synergické pôsobenie alebo potenciáciu účinku. Túto možnosť považujem za veľmi zaujímavú z hľadiska ďalšieho výskumu a praktického využitia vo forme kombinácií alebo komplexov prírodných látok so synergickým účinkom na viacerých úrovniach pôsobenia.

## 5 Záver

Rastlinné drogy sú používané ako expektorancia a obsahujú látky, ktoré sú nositeľmi expektoračných účinkov a ich farmakologická účinnosť je často zdokumentovaná v odbornej literatúre. Ide hlavne o skupiny saponínov, flavonoidov a silíc. V niektorých prípadoch sú už známe hlavné účinné látky, pri niektorých potrebné informácie ešte nie sú dostupné. V prípade objasnenia mechanizmov pôsobenia týchto skupín látok je to podobné, niektoré sú relatívne dobre vysvetlené, ale nie sú známe všetky mechanizmy pôsobenia. Liečivé látky sú potencionálnym zdrojom nových liečiv. Podmienkou praktického využitia v terapii je prevedenie základného farmaceutického výskumu a tiež klinických štúdií.

## 6 Literatúra

- Aćimović M, Jeremić K, Salaj N, Gavarić N, Kiprovski B, Sikora V, et al. *Marrubium vulgare* L: A Phytochemical and Pharmacological Overview. *Molecules* [Internet]. 2020;25(12). Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/12/2898>
- Shabir Ahmad R, Imran A, Sajid Arshad M, Bilal Hussain M, Waheed M, Safdar S, et al. Introductory Chapter: *Mentha piperita* (a Valuable Herb). *Herbs and Spices* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 7]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/herbs-and-spices/introductory-chapter-em-mentha-piperita-em-a-valuable-herb-brief-overview>
- Ahmad Dar P, Sofi G, Jafri MA. *Polypodium Vulgare* Linn. A Versatile Herbal Medicine: A Review. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*. 2012;3(6):1616-1620.
- Al-Bakri AG, Afifi FU. Evaluation of antimicrobial activity of selected plant extracts by rapid XTT colorimetry and bacterial enumeration. *Journal of Microbiological Methods* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 7];68(1):19-25. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167701206001709>
- Amodeo V, Marrelli M, Pontieri V, Cassano R, Trombino S, Conforti F, et al. *Chenopodium album* L. and *Sisymbrium officinale* (L.) Scop: Phytochemical Content and In Vitro Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential. *Plants* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 9];8(11). Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2223-7747/8/11/505>
- Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 7];2014:1-32. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/842674/>
- Bailly C, Vergoten G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 7];214. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725820301480>
- Ballero M, Sotgiu AM, Piu G, Viale S. Empirical administration of preparations of *Marrubium vulgare* in the asthmatic syndrome. *Biomedical Letters*. 1998;57(225):31-36.



Banerjee P, Mukherjee S, Bera K, Ghosh K, Ali I, Khawas S, et al. Polysaccharides from *Thymus vulgaris* leaf: Structural features, antioxidant activity and interaction with bovine serum albumin. *International Journal of Biological Macromolecules* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 7];125:580-587. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813018337899>

Beer A-M, Lukanov J, Sagorchev P. Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles. *Phytomedicine* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 7];14(1):65-69. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711306001875>

Begrow F, Engelbertz J, Feistel B, Lehnfeld R, Bauer K, Verspohl E. Impact of Thymol in Thyme Extracts on Their Antispasmodic Action and Ciliary Clearance. *Planta Medica* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 7];76(04):311-318. Dostupné z:

<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1186179>

Ben-Arye E, Dudai N, Eini A, Torem M, Schiff E, Rakover Y. Treatment of Upper Respiratory Tract Infections in Primary Care: A Randomized Study Using Aromatic Herbs. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 9];2011:1-7. Dostupné z:

<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/690346/>

Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, et al. *Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen*. 5. ed. Heidelberg: Springer; 2006.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A. *The complete German Commission E monographs: Therapeutic guide to herbal medicines*. 1st ed. Austin: American Botanical Council; 1998.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs*. 1st ed. Newtown: Integrative Medicine Communications; 2000.

Boland DJ, Brooker MIH, Chippendale GM, Hall N, Hyland BPM, Johnston RD, et al. *Forest trees of Australia*. Melbourne. 4th ed. Melbourne: Thomas Nelson Australia & CSIRO; 1984.

Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5- 7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs Ukr*. 2004;(11):1-4.

Boskabady MH, Aslani MR, Kiani S. Relaxant effect of *Thymus vulgaris* on guinea-pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Phytotherapy Research* [Internet]. 2006 [cited 2021 Dec 10];20(1):28-33. Dostupné z:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1796>

Boskabady MH, Khatami A. Relaxant Effect of *Foeniculum vulgare* on Isolated Guinea Pig Tracheal Chains. *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 29];41(3):211-215. Dostupné z:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/phbi.41.3.211.15095>

Boskabady MH, Ramazani-Assari M. Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 11];74(1):83-88. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874100003147>

Boyd Em. Expectorants And Respiratory Tract Fluid. *Pharmacological Reviews*. 1954;6(4):521-542.

Boyd EM, Pearson GL. On the expectorant action of volatile oils. *American Journal of the Medical Sciences*, 1946; 211:602–610.

Boyd Em, Sheppard Ep. A bronchomucotropic action in rabbits from inhaled menthol and thymol. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1969;182(1):206-214.

Boyd Em, Sheppard Ep. The Effect Of Steam Inhalation Of Volatile Oils On The Output And Composition Of Respiratory Tract Fluid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1968;163(1):250-256.

Boyd EM, Sheppard EP. An Autumn-Enhanced Mucotropic Action of Inhaled Terpenes and Related Volatile Agents. *Pharmacology* [Internet]. 2004Jul.1;6(2):65-80. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/136228>

Bradley PR. *British Herbal Compendium Volume 1*. 1st ed. Bournemouth: British Herbal Medicine Association; 1992.

Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Bianchi T, Bordoni L, Marabini L. Anti-Inflammatory Activity of Thymol: Inhibitory Effect on the Release of Human Neutrophil Elastase. *Pharmacology* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 2];77(3):130-136. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/93790>

Bredley P. *British Herbal Compendium. Volume 2.* Bournemouth: British Herbal Medicine Association; 2006.

Büechi S, Vögelin R, von Eiff MM, Ramos M, Melzer J. Open Trial to Assess Aspects of Safety and Efficacy of a Combined Herbal Cough Syrup with Ivy and Thyme. *Complementary Medicine Research* [Internet]. 2005 [cited 2021 Nov 2];12(6):328-332. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/88934>

Cabi. *Eucalyptus globulus* (Tasmanian blue gum) [Internet]. *Invasive Species Compendium*. 2019 [cited 2022 Jan 4]. Dostupné z: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/22680>

Calcinoni O. *Sisymbrium* “Singers’ Plant” Efficacy in Reducing Perceived Vocal Tract Disability. *Journal of Otolaryngology-ENT Research* [Internet]. 2017;8(3). Dostupné z: <https://medcraveonline.com/JOENTR/sisymbrium-ldquosingersrsquo-plantrdquo- efficacy-in-reducing-perceived-vocal-tract-disability.html>

Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 10];146(6):1633-1648. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215515353>

Council of Europe. *Eucalyptus oil*. In: *European Pharmacopoeia 7th ed.* Strasbourg: Council of Europe; 2012. pp. 1123-1124.

Council Of Europe. *Bitter Fennel fruit oil - Foeniculi amari fructus aetheroleum*. *European Pharmacopoeia 5th ed.. 1st ed.* Strousbourg: Council of Europe; 2005.

Czygan FC. *Hedera helix L. - Der Efeu*. *Zeitschr Phytother.* 1990;(11):133-138.

Český lékopis 2017: *Pharmacopoea Bohemica MMXVII (Ph. B. MMXVII)*. 4. díl, Evropská část, Národní část. Praha: Grada Publishing, 2017.

Dadalioglu I, Evrendilek GA. Chemical Compositions and Antibacterial Effects of Essential Oils of Turkish Oregano ( *Origanum minutiflorum* ), Bay Laurel ( *Laurus nobilis* ), Spanish Lavender ( *Lavandula stoechas L.*), and Fennel ( *Foeniculum vulgare* ) on Common Foodborne Pathogens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 2];52(26):8255-8260. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf049033e>

Das P, Rathor R, Sinha PS. Effect on ciliary movements of some agents which come in contact with the respiratory tract. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1970;14(4):297-303.

De Souza MM, de Jesus RAP, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine* [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 2];5(2):103-107. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711398800056>

Diaz R, Quevedo Sarmiento J, Ramos Cormenzana A. Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia*. 1988;(59):329-333.

Di Sotto A, Vitalone A, Nicoletti M, Piccin A, Mazzanti G. Pharmacological and phytochemical study on a *Sisymbrium officinale* Scop. extract. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 3];127(3):731-736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874109007387>

Dorow P. *Pharmakotherapie der Atmungsorgane: Klinische Pharmakologie*. 1989.

Eccles R, Griffiths DH, Newton CG, Tolley NS. The effects of D and L Isomers of menthol upon nasal sensation of airflow. [Internet]. 1988 [cited 2021 Nov 2];102(6):506-508. Dostupné z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022215100105481/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022215100105481/type/journal_article)

Eccles R. Menthol: Effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 2];3(3):210-214. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-003-0041-6>

Eccles R, Jawad MS, Morris S. The effects of oral administration of (—)-menthol on nasal resistance to airflow and nasal sensation of airflow in subjects suffering from nasal congestion associated with the common cold. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 1990 [cited 2021 Nov 2]Sep.12;42(9):652-654. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jpp/article/42/9/652/6163948>

Eliáš P. *Grindélie rozkladitá* [Internet]. *Botany.cz*. Botany.cz; 2011 [cited 2021 Oct 12]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/grindelia-squarrosa/>

EMA. Assessment Report On *Foeniculum Vulgare* Miller. 1st ed. LONDON: European Medicines Agency; 2008.

EMA. Assessment report on *Hedera helix* L., folium. 1st ed. London: EMA; 2017.

EMA. Assessment report on *Marrubium vulgare* L., herba. 1st ed. London: EMA; 2013.

Engelbertz J, Lechtenberg M, Studt L, Hensel A, Verspohl EJ. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 4];141(3):848-853. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874112001857>

Engelbertz J, Schwenk T, Kinzinger U, Schierstedt D, Verspohl E. Thyme Extract, but not Thymol, Inhibits Endothelin-Induced Contractions of Isolated Rat Trachea. *Planta Medica* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 4];74(12):1436-1440. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1081349>

ESCOP. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for herbal Medicinal products. 2.nd ed. New York: Georg Thieme-Verlag; 2003.

ESCOP. *Grindeliae herba: Grindelia*. 1st ed. Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP); 2015. 14 p.

Ezzat SM. In vitro inhibition of *Candida albicans* growth by plant extracts and essential oils. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 4];17(7):757-759. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1012934423019>

Fachini-Queiroz FC, Kummer R, Estevão-Silva CF, Carvalho MD de B, Cunha JM, Grespan R, et al. Effects of Thymol and Carvacrol, Constituents of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil, on the Inflammatory Response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 4];2012:1-10. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/657026/>

Franova S, Nosalova G, Mokry J. Phytotherapy of cough. Lead Molecules from Natural Products - Discovery and New Trends [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 11];:111-131. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572557X05020076>

Freytag A. Über den Einfluß von Thymianöl, Thymol und Carvacrol auf die Flimmerbewegung. *Pflügers Archiv. European journal of physiology*, 1933;232:346–350

García-González JJ, Bartolomé-Zavala B, Fernández-Meléndez S, Barceló-Muñoz JM, Páez AM, Carmona-Bueno MJ, et al. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 9];88(5):518-522. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610623927>

Gardenia.net. *Polypodium vulgare* (Common Polypody) [Internet]. Gardenia.net; [cited 2022 Feb 26]. Dostupné z: <https://www.gardenia.net/plant/polypodium-vulgare>

Gázquez García V, Gaig Jané P, Bartolomé Zavala B. Aniseed-induced nocturnal tongue angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):406-408.

German Commission E Monograph, *Liquiritiae radix*. Bundesanzeiger; 1985.

Ghaemi H, Masoompour SM, Afsharypuor S, Mosaffa-Jahromi M, Pasalar M, Ahmadi F, et al. The effectiveness of a traditional Persian medicine preparation in the treatment of chronic cough: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.

*Complementary Therapies in Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 10];49.

Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229919316632>

Gholijani N, Gharagozloo M, Kalantar F, Ramezani A, Amirghofran Z. Modulation of Cytokine Production and Transcription Factors Activities in Human Jurkat T Cells by Thymol and Carvacrol. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 11];5(Suppl 1):653-660. Dostupné z:

[http://journals.tbzmed.ac.ir/APB/Abstract/APB\\_2997\\_20150419091428](http://journals.tbzmed.ac.ir/APB/Abstract/APB_2997_20150419091428)

Gierlikowska B, Filipek A, Gierlikowski W, Kania D, Stefańska J, Demkow U, et al. *Grindelia squarrosa* Extract and Grindelic Acid Modulate Pro-inflammatory Functions of Respiratory Epithelium and Human Macrophages. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 11];11: 534111. Dostupné z:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.534111/full>

Gordonoff T T, Merz H. Über den Nachweis der Wirkung der Expektorantien. *Klinische Wochenschrift*. 1931;10:928-930.

Grieve M. *A Modern Herbal*. Vol II. New York: Dover Publications; 1981. 912 p.

- Grigoleit H-G, Grigoleit P. Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. *Phytomedicine* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 1];12(8):612-616. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711305001078>
- Grimm H. Antiobstruktive Wirksamkeit von Cineol bei Atemwegserkrankungen. *Therapiewoche*. 1987;37:4306-4311.
- Haggag EG, Abou-Moustafa MA, Boucher W, Theoharides TC. The Effect of a Herbal Water-Extract on Histamine Release from Mast Cells and on Allergic Asthma. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 12]Aug.20;3(4):41-54. Dostupné z: [https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/J157v03n04\\_03](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/J157v03n04_03)
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 12];86(6):985-990. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x>
- Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Drogen P-Z*. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 12];57(13):1221-1227. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/57/13/1221/5151030>
- Hoskovec L. *Primula Veris L. – prvosienka jarní / prvosienka jarná* [Internet]. *Botany.cz*. Botany.cz; 2007 [cited 2022 Apr 24]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/primula-veris/>
- Hostettmann K, Marston A. *Saponins (Chemistry and Pharmacology of Natural Products)*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 562 p.
- Chibanguza G, Sterner W, Sterner W. Zur Wirksamkeit und Toxizität eines pflanzlichen Sekretolytikums und seiner Einzeldrogen. *Arzneimittel-Forschung*. 1984;34(1):32-36.
- IBM Micromedex. *Fennel* [Internet]. New York: IBM MICROMEDEX; 2022 [cited 2022 Feb 20]. Dostupné z: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDdefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close>

Jensen SR, Nielsen BJ, Dahlgren R. Iridoid compounds, their occurrence and systematic importance in the angiosperms. *Botaniska notiser*. 1975;128:148–180.

Juergens UR. Wirkt Eukalyptusöl bei Asthma?. *MMW Fortschr Med*. 2001;13:14.

Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L, Kleuver T, Vetter H. Antiinflammatory effects of euclyptol (1.8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *Eur J Med Res*. 1998b;3(9):407-12.

Juergens UR, Stöber M, Vetter H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1.8-cineole) in human blood monocytes in vitro. *Eur J Med Res*. 1998b;3(11): 508-510.

Juergens UR, Engelen T, Racké K, Stöber M, Gillissen A, Vetter H. Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 20];17(5):281-287. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094553904000562>

Kanyonga PM, Faouzi MA, Meddah B, Mpona M, Essassi EM. Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for antiinflammatory, analgesic and anti-microbiologic activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011;3(1):199-204.

Karlíčková J. Expektorancia přírodního původu - díl druhý. *Praktické lékárenství*. 2008;4(5):238-240.

Keles O, Bakrel T, Ak S, Alpmar A. The antibacterial activity of some plants used for medicinal purposes against pathogens of veterinary importance. *Folia Veter*. 2001;(45):22-25.

Kemmerich B. Evaluation of Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Dry Extracts of Thyme Herb and Primrose Root in Adults Suffering from Acute Bronchitis with Productive Cough. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 4];57(09):607-615. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296656>

Kimura Y, Okuda H, Nishibe S, Arichi S. Effects of Caffeoylglycosides on Arachidonate Metabolism in Leukocytes. *Planta Medica* [Internet]. 1987 [cited 2022



Jan 4];53(02):148-153. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-962658>

Krenn L, Wollenweber E, Steyrleuthner K, Görick C, Melzig MF. Contribution of methylated exudate flavonoids to the anti-inflammatory activity of *Grindelia robusta*. *Fitoterapia* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 4];80(5):267-269. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X09000483>

Kresánek J. Interakcie a vedľajšie nežiadúce účinky liečivých rastlín. *Lekárnik*. 2010;15(9):37.

Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf ( *Hedera helix* ) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 5];2020:1-7. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2020/1910656/>

Kunduhoglu B, Pilatin S, Caliskan F. Antimicrobial Screening Of Some Medicinalplants Collected From Eskisehir, TURKEY. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2011;20(4):945-952.

Lee KK, Davenport PW, Smith JA, Irwin RS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. *Chest* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 8];159(1):282-293. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220343178>

Liapi C, Anifantis G, Chinou I, Kourounakis A, Theodosopoulos S, Galanopoulou P. Antinociceptive Properties of 1,8-Cineole and  $\beta$ -Pinene, from the Essential Oil of *Eucalyptus camaldulensis* Leaves, in Rodents. *Planta Medica* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 4];73(12):1247-1254. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-990224>

Lindemann J, Tsakiropoulou E, Scheithauer MO, Konstantinidis I, Wiesmiller KM. Impact of Menthol Inhalation on Nasal Mucosal Temperature and Nasal Patency. *American Journal of Rhinology* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 5];22(4):402-405. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajr.2008.22.3194>

Lis-Balchin M, Hart S. A preliminary study of the effect of essential oils on skeletal and smooth muscle in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jan

4];58(3):183-187. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874197001037>

List PH, Hörhammer L. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. 1st ed. Berlin-Heidelberg: Springer; 1977. 1040 p.

Lohmann K, Reininger E, Bauer R. Screening of European anti-inflammatory herbal drugs for inhibition of cyclooxygenase-1 and 2. *Phytomedicine*. 2000;(2):99.

Mabey R. *The New Age Herbalist*. New York: Macmillan Publishing Company; 1988. 288 p.

Madaus. *Lehrbuch der biologischen heilmittel*. Leipzig: Thieme; 1938. 1308 p.

Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie - Ergebnisse einer doppelblinden plazebokontrollierten Vergleichsstudie -. *Zeitschrift für Gastroenterologie* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 4];39(7):511-517. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI10.1055/s-2001-16142>

Mahboubi M. Management of acute cough by *Zataria multiflora* Boiss as an alternative treatment. *Journal of Integrative Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 4];16(1):20-25. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095496417300158>

Mansfeld H-J, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit EfeublätterTrockenextrakt. *Münch Med Wochenschr*. 1998;140(3):26-30.

Margineanu C, Cucu V, Grecu L, Pârvu C. Die Anticandida Wirkung Der Primula Saponine. *Planta Medica* [Internet]. 1976 [cited 2022 Jan 4];30(05):35-38. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1097690>

Martindale W. *The Extra Pharmacopoeia*. 26th ed. London: Pharmaceutical Press; 1972.

McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytotherapy Research* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 9];20(8):619-633. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1936>

Meamarbashi A, Rajabi A. The effects of peppermint on exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 3];10(1). Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1186/1550-2783-10-15>

Meister A, Bernhardt G, Christoffel V, Buschauer A. Antispasmodic Activity of Thymus vulgaris Extract on the Isolated Guinea-Pig Trachea: Discrimination Between Drug and Ethanol Effects. *Planta Medica* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 5];65(6):512-516. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-1999-14006>

Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic Review of Clinical Data with BNO-101 (Sinupret?) in the Treatment of Sinusitis. *Complementary Medicine Research* [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 1];13(2):78-87. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/91969>

Murai M, Tamayama Y, Nishibe S. Phenylethanoids in the Herb of *Plantago lanceolata* and Inhibitory Effect on Arachidonic Acid-Induced Mouse Ear Edema 1. *Planta Medica* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 4];61(05):479-480. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-958143>

Müller-Limmroth W, Fröhlich HH. Wirkungsnachweis einiger phytotherapeutischer Expektorantien auf den mukoziliaren Transport. [Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport.]. *Fortschrift für Medizin*. 1980;(98):95–101. Cit. podľa WHO 2007

Nagy M, Mučaji P, Grančai D. *Farmakognózia*. 2. vydanie. Bratislava: Herba; 2017. 399 s.

Naito K, Komori M, Kondo Y, Takeuchi M, Iwata S. The effect of l-menthol stimulation of the major palatine nerve on subjective and objective nasal patency. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jan 18];24(2):159-162. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814696000053>

Naito K, Ohoka E, Kato R, Kondo Y, Iwata S. The Effect of L-Menthol Stimulation of the Major Palatine Nerve on Nasal Patency. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jan 18];18(3):221-226. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814612802604>

Nauert C, Bentley C, Fiebich BL. In Vitro Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula. *Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie*. 2005;31.

Neher A, Gstöttner M, Thaurer M, Augustijns P, Reinelt M, Schobersberger W. Influence of Essential and Fatty Oils on Ciliary Beat Frequency of Human Nasal

- Epithelial Cells. American Journal of Rhinology [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 18];22(2):130-134. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajr.2008.22.3137>
- Newall, CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines : a guide for health-care professionals. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 1996. 432 p.
- Nosalova G, Mokry J, Franova S. Pharmacological modulation of cough reflex. Lead Molecules from Natural Products - Discovery and New Trends [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 18];2:87-110. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572557X05020064>
- Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. Journal of Ethnopharmacology [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 18];76(3):299-304. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874101002495>
- Patil SM, Ramu R, Shirahatti PS, Shivamallu C, Amachawadi RG. A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Thymus vulgaris* Linn. Heliyon [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 18];7(5). Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844021011579>
- Pereira EJ, Sim L, Driver HS, Parker CM, Fitzpatrick MF. The effect of inhaled menthol on upper airway resistance in humans: A randomized controlled crossover study. Canadian Respiratory Journal [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 20];20(1):e1-e4. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/crj/2013/383019/>
- Pharm4u. Hederae folium [Internet]. Pharma4u. Eschborn: pharma4u; 2022 [cited 2022 Jan 21]. Dostupné z: <https://www.pharma4u.de/praktikanten/datenbanken/arznei-pflanzen/detail/hederae-folium/>
- Politi M, Braca A, Altinier G, Sosa S, Ndjoko K, Wolfender J-l., et al. Different approaches to study the traditional remedy of 'hierba del canto', *Sisymbrium officinale* (L.) Scop. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2008;7(1):30-37.
- Ramos-Guerra MC, Mata-Cárdenas BD, Vargas-Villareal J, Sampayo-Reyes A, González-Salazar F, Morales-Vallarta M, et al. In vitro activity of organic leaf/stem

extracts from *Marrubium vulgare* and *Mentha spicata* against *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. *Pharmacologyonline*. 2007;(1):108-112.

Rantzsch U, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 10];14(Suppl 4). Dostupné z: <http://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-14-S4-205>

Rath F. Klinische Prüfung der Wirksamkeit des Hustenmittels Prospan. *Fortschr There*. 1968;(22):1015-1016.

Rehman S, Kim I, Choi M, Kim S, Zhang Y, Yoo H. Time-dependent Inhibition of CYP2C8 and CYP2C19 by *Hedera helix* Extracts, A Traditional Respiratory Herbal Medicine. *Molecules* [Internet]. 2017;22(7). Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/7/1241>

Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittelforschung*. 195;35(1A):408-414.

Riechelmann H, Brommer C, Hinni H, Martin C. Response of human ciliated respiratory cells to a mixture of menthol, eucalyptus oil and pine needle oil. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(9):1035,1039.

Robles-Zepeda RE, Velázquez-Contreras CA, Garibay-Escobar A, Gálvez-Ruiz JC, Ruiz-Bustos E. Antimicrobial Activity of Northwestern Mexican Plants Against *Helicobacter pylori*. *Journal of Medicinal Food* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];14(10):1280-1283. Dostupné z: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2010.0263>

Ruberto G, Baratta MT, Deans SG, Dorman HJD. Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* Essential Oils. *Planta Medica* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 1];66(8):687-693. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2000-9773>

Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res*. 2000;14(4):240-244.

- Serafino A, Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunology* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 2];9(1). Dostupné z: <http://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2172-9-17>
- Shabir Ahmad R, Imran A, Sajid Arshad M, Bilal Hussain M, Waheed M, Safdar S, et al. Introductory Chapter: *Mentha piperita* (a Valuable Herb). *Herbs and Spices* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Feb 27]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/chapters/73211> doi: 10.5772/intechopen.93627
- Shojaii A, Abdollahi Fard M. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pimpinella anisum*. *ISRN Pharmaceutics* [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 27];2012:1-8. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/510795/>
- Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;71(9):504-509.
- Schapoal EES, Winter de Vargas MR, Chaves CG, Bridi R, Zuanazzi JA, Henriques AT. Antiinflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis*. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 1998 [cited 2022 Feb 27];60(1):53-59. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874197001360>
- Schilf F. Einfluss von Azetylcholin, Adrenalin, Histamin und Thymianextrakt auf die Bronchialschleimhautsekretion; zugleich ein Beitrag zur Messung der Bronchialschleimhautsekretion. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie*, 1932; 166:22–25.
- Schlemper V, Ribas A, Nicolau M, Cechinel Filho V. Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of *Marrubium vulgare* on isolated tissues. *Phytomedicine* [Internet]. 1996 [cited 2022 Feb 7];3(2):211-216. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711396800389>

Schmidt M. Fixe Kombination aus Thymiankraut- und Primelwurzel-Flüssigextrakt bei Husten. *Zeitschrift für Phytotherapie* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 12];29(1):7-14. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1064941>

Silva J, Abebe W, Sousa SM, Duarte VG, Machado MIL, Matos FJA. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2003 [cited 2022 Mar 12];89(2-3):277-283. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874103003131>

Singh G, Kapoor IPS, Pandey SK, Singh UK, Singh RK. Studies on essential oils: Part 10; Antibacterial activity of volatile oils of some spices. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2002 [cited 2022 Feb 21];16(7):680-682. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.951>

Skwarek, T. Effects of Herbal Preparations on the Propagation of Influenza Viruses. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 1979;36(5):1

Slavík B, Štěpánková J, Štěpánek J. *Květena České republiky*. Praha: Academia; 2004. 767 s.

Stauss-Grabo M. Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Efeu-Saponins  $\alpha$ -Hederin in Ratten [PhD Thesis]. [Marburg]; 2008.

Stauss-Grabo M, Atiye S, Warnke A, Wedemeyer RS, Donath F, Blume HH. Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan® Cough Tablets) in the treatment of colds accompanied by coughing. *Phytomedicine* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 15];18(6):433-436. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711310004034>

Stäger J, Wüthrich B, Johansson SGO. Spice allergy in celery-sensitive patients. *Allergy* [Internet]. 1991;46(6):475-478. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1991.tb04228.x>

Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In Vitro Antispasmodic Compounds of the Dry Extract Obtained from *Hedera helix* \*. *Planta Medica* [Internet]. 1997 [cited 2022 Mar 15];63(02):125-129. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-957627>

- Tschesche R, Wulff G. Über die antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen. *Zeitschrift für Naturforschung B* [Internet]. 1965 [cited 2022 Mar 15];20(6):543-546. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/znb-1965-0610/html>
- Uehleke B, Silberhorn H, Wohling H. A plant cocktail soothes upset stomachs. *MMW Fortschr Med.* 2002;(144):695.
- Van Den Broucke C, Lemli J. Pharmacological and Chemical Investigation of Thyme Liquid Extracts. *Planta Medica* [Internet]. 1981 [cited 2022 Mar 15];41(02):129-135. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-971689>
- Van Dongen K, Leusink H. The action of opium-alkaloids and expectorants on the ciliary movements in the air passages. *Arch Int Pharmacodyn.* 1953;(93):261-276.
- Vanaclocha B, Cañigüeral S, editors. *Grindelia - Grindelia robusta* Nutt. In: *Fitoterapia - Vademécum de Prescripción*, 4th ed. Barcelona-Madrid-Paris-Milano: Masson; 2003:275-6.
- Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath PS. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol.* 2000;2(53):6.
- Verma N, Tripathi SK, Sahu D, Das HR, Das RH. Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Molecular and Cellular Biochemistry* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 15];336(1-2):127-135. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-009-0263-6>
- Vermaat H, van Meurs T, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, Kirtschig G. Vulval allergic contact dermatitis due to peppermint oil in herbal tea. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2008;58(6):364-365. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.2007.01270.x>
- Vigo E, Cepeda A, Perez-Fernandez R, Gualillo O. In-vitro anti-inflammatory effect of *Eucalyptus globulus* and *Thymus vulgaris*: nitric oxide inhibition in J774A.1 murine macrophages. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 2004 [cited 2022 Mar 15];56(2):257-263. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jpp/article/56/2/257/6147171>



- Vogel G. Zur pharmakologie von saponinen 1. *Planta Medica* [Internet]. 1963 [cited 2022 Mar 15];11(03):362-376. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1100251>
- Vranová V, Vašut K. Doporučený postup: OTC - terapie kašle. Praha: Česká lékarnická komora; 2018. 10 s.
- Wagner H, Wierer M, Bauer R. In vitro -Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese durch etherische Öle und phenolische Verbindungen. *Planta Medica* [Internet]. 1986 [cited 2022 Mar 10];52(03):184-187. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-969117>
- Westphal J, Hörning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints. *Phytomedicine* [Internet]. 1996 [cited 2022 Mar 15];2(4):285-291. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711396800705>
- WHO. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: Volume 1. 1st ed. Geneva: WHO; 1999 [cited 2022 Jan 21]. 288 p. Dostupné z: <https://www.medbox.org/document/who-monographs-on-selected-medicinal-plants-volume-1#GO>
- WHO. WHO monographs on selcted medcinal plants: Volume 2. Geneva: WHO; 2002.
- WHO. WHO Monographs on selected medicinal plants: Volume 3. Geneva: WHO; 2007 [cited 2022 Jan 21]. 376 p. Dostupné z: <https://www.medbox.org/dl/5e148832db60a2044c2d1bd3>
- Wienkötter N, Begrow F, Kinzinger U, Schierstedt D, Verspohl E. The Effect of Thyme Extract on  $\beta$  2 -Receptors and Mucociliary Clearance. *Planta Medica* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 11];73(7):629-635. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-981535>
- Wichtl M. Herbal drugs and Phytopharmaceuticals. 3rd ed., Boca Raton: CRC Press; 2004. 704 p.
- Wolters B. Die Verbreitung antibiotischer Eigenschaften bei Saponindrogen. *Dtsch Apoth Ztg*. 1966;(106):1729-1733.
- Xiong Q, Hase K, Tezuka Y, Namba T, Kadota S. Acteoside inhibits apoptosis in D-Galactosamine and lipopolysaccharide-induced liver injury. *Life Sciences* [Internet].

1999 [cited 2022 Mar 1];65(4):421-430. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320599002635>

Yanagihara N, von Leden H, Werner-Kukuk E. The Physical Parameters of Cough: The Larynx in A Normal Single Cough. *Acta Oto-Laryngologica* [Internet]. 1966 [cited 2022 Mar 1];61(6):495-510. Dostupné z:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00016486609127088>

Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* [Internet]. 2017;12(1). Dostupné z: <http://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40248-017-0088-1>

Zänker S, Tölle W, Blümel G, Probst J. Evaluation of Surfactant-Like Effects of Commonly Used Remedies for Colds. *Respiration* [Internet]. 1980;39(3):150-157.

Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/194210>

Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 5];21(10):1216-1220. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S094471131400227X>

Zorzan M, Zucca P, Collazuol D, Peddio S, Rescigno A, Pezzani R. *Sisymbrium officinale*, the Plant of Singers: A Review of Its Properties and Uses. *Planta Medica* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 23];86(05):307-311. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1088-9928>