

Анестетик лідокаїн пригнічує холінергічні скорочення тонкої кишки миші та спричиняє порушення шлунково-кишкового тракту людини

О.С. Савуляк¹, І.А. Суха², Д.О. Дзюба³, М.І. Мельник^{1,4}, Д.О. Дринь⁴

¹Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

²Національний університет «Києво-Могилянська академія»;

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ;

⁴Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: alexandr.savulyak@gmail.com

Лідокаїн є одним із компонентів мультимодальної малоопіоїдної анестезії, що застосовується при хірургічних операціях, особливо в кардіохірургії. Хоча він був розроблений як місцевий анестетик, але згодом у медицині його стали вводити внутрішньовенно, внаслідок чого виникли питання щодо можливої побічної дії на вісцеральні системи органів, зокрема на моторику шлунково-кишкового тракту. Тому метою нашої роботи було встановити основні аспекти використання безопіоїдної анестезії на основі лідокаїну та його побічні ефекти, а також дослідити вплив лідокаїну на скоротливу активність гладеньких м'язів тонкої кишки відділу ileum миші. Для цього використовували тензометричний метод. Було показано, що лідокаїн у концентраціях 1,5, 3 та 5 мкг/мл пригнічує індуковане карбахолом скорочення на 16, 27 та 37 % (n = 7) відповідно відносно контролю. Для встановлення побічних ефектів безопіоїдної анестезії було обстежено 60 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким було проведено стентування коронарних артерій з використанням анестезії на основі лідокаїну різної концентрації (1 та 2 мг/кг). Виникали прояви нудоти та блювоти, що може певною мірою свідчити про порушення моторики шлунково-кишкового тракту, а також спостерігались оніміння кінцівок, щік, язика тощо. Таким чином, отримані результати можуть покращити розуміння всього спектра дії популярного в хірургії лідокаїну на вісцеральні системи та надати певні рекомендації стосовно використання та оптимального дозування місцевих анестетиків у медицині, зокрема при хірургічних операціях.

Ключові слова: гладенькі м'язи; тонка кишка; загальна анестезія; лідокаїн; тензометричний метод дослідження.

ВСТУП

Лідокаїн – це єдиний місцевий анестетик, який був дозволений для внутрішньовенного введення при операційних процедурах у світі, і вважається ефективною стратегією контролю післяопераційного болю: полегшення нейропатичного і спонтанного болю, механічної гіпералгезії, зменшення запальних процесів зниженням синтезу/циркуляції у крові цитокінів та запобіганню вторинної гіпералгезії [1]. Цей препарат у внутрішньовенній формі одночасно впливає як на периферичну, так і на центральну нервову систему, хоча механізм

його дії до кінця не з'ясований [2, 3].

Лідокаїн є одним з основних анестетиків, що використовується у методиці мультимодальної анестезії зі зниженим вмістом опіоїдів або взагалі без них, що викликають небажані сильні побічні ефекти та залежність у пацієнтів у післяопераційний період [4]. Нині він відомий також як антиаритмічний препарат із мінімальною кардіотоксичністю, що має вазодилатуючі властивості, проте іноді проявляє і неврологічну токсичність [5]. Побічні ефекти, які можуть виникати після застосування лідокаїну, недостатньо вивчені через свою малу поширеність, а також їх часто

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2023

© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2023

сприймають за індивідуальну алергічну реакцію пацієнта, що пояснюється недостатнім знанням багатьох фармакотерапевтичних принципів дії цього лікарського засобу [6]. Основний механізм його дії полягає у блокуванні потенціалзалежних Na^+ -каналів, а точніше у пригніченні пікової амплітуди струмів цих каналів і прискоренні процесів їх деактивації, що призводить до пригнічення збудливості нейронів та запобігає або зменшує відчуття болю. Відомо, що він може блокувати калієві та кальцієві (L-тип) потенціалзалежні канали, а також впливає на G-білокспряжені рецептори [7]. Показано, що лідокаїн модулює трансдукцію сигналу від мускаринових рецепторів типу M_1 і M_3 через G_{aq} -білки із залученням протеїнкінази C-залежних механізмів [8].

Лідокаїн впливає на скоротливу активність гладеньких м'язів (ГМ), як вісцеральних, так і васкулярних. Він також знижує тонус ГМ дихальних шляхів, зменшуючи вміст внутрішньоклітинного кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Крім того, він здатен пригнічувати ацетилхоліновикликане збільшення чутливості скоротливого апарату до Ca^{2+} [9]. Про вплив лідокаїну на ГМ шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відомо досить мало, проте є дані щодо ролі анестетиків у розвитку атонії [6]. Атонія кишечника, або ілеус, – надзвичайно поширене ускладнення після хірургічних операцій [9, 10], що значно збільшує час та вартість перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні. Достеменно невідомо всіх причин та механізмів, які беруть участь у виникненні вищезгаданого побічного ефекту, але у багатьох наукових працях було показано, що саме взаємодія анестетиків з іонними каналами призводить до зниження моторики кишечника у післяопераційний період [11, 12].

Метою нашої роботи було дослідити вплив одного з компонентів мультимодальної анестезії, лідокаїну, на скоротливу активність ГМ тонкої кишки миші, відділу ileum, а також проаналізувати отримані результати клінічних досліджень побічних ефектів

безопіоїдної анестезії з використанням лідокаїну різної концентрації з боку ШКТ у пацієнтів, яким було здійснено стентування коронарних артерій.

МЕТОДИКА

Виділення тонкої кишки миші. Експерименти проведено на мишах-самцях лінії Albino B6 віком 3 міс та масою 30–35 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Всю експериментальну роботу виконували відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребтних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Закону України № 3447 IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

Досліди проводили на м'язовому сегменті клубового відділу (ileum) тонкої кишки миші. Попередньо тварин піддавали етаназії зміщенням шийних хребців (шийна дислокація). Після розтину черевної порожнини виділяли сегмент клубової кишки (2-3 см) та поміщали його у охолоджений розчин Кребса-Рінгера (4-5°C) такого складу (ммоль/л): NaCl – 133, NaHCO_3 – 16,3, NaH_2PO_4 – 1,38, KCl – 4,7, MgCl_2 – 1,05, глюкоза – 11,5, CaCl_2 – 2,73, HEPES – 10; pH 7,4 (доводили за допомогою NaOH) до початку досліду. Також були використані реактиви: карбахол (або карбамілхолін) 50 мкмоль/л («Sigma-Aldrich», США), лідокаїн 100 мг/мл («Фармак-Здоров'я», Україна).

Реєстрація скоротливої активності. Скоротливу активність ГМ кишечника досліджували в ізометричному режимі методом тензометричної реєстрації з використанням емнісних датчиків напруження та комп'ютерної програми LabScribe3 («World Precision Instrument Inc.», США). Досліди виконували на поздовжньому м'язовому сегменті відділу ileum (приблизно 1-2 см у довжину) тонкої кишки миші. Препарат закріплювали на двох сталевих гачках, один з яких був

приєднаний до тензодатчика. Сегменти піддавали пасивному розтягненню з силою 0,5–1,0 г для отримання оптимальної сили скорочення. Надалі препарат перфузували розчином Кребса-Рінгера. Температура розчину в камері була на стабільному рівні та становила 36,6–37,0°C. Після 20–25 хв врівноваження сегменту у розчині, реєстрували скоротливу активність за допомогою зовнішнього датчика переміщення сили («World Precision Instruments», США), підключеного до системи збору даних Power Lab («ADInstruments», США).

Для оцінки функційного стану ГМ кишечника, препарат попередньо стимулювали гіперкалієвим розчином (60 ммоль/л). Вивчали вплив діючої речовини на холінергічні скорочення кишечника, які стимулювали розчином карбахолу (50 мкмоль/л), що являє собою стабільний аналог ацетилхоліну. Далі були додані розчини лідокаїну різної концентрації від 0,5 до 25 мкг/мл, і на його фоні через 10 хв було зареєстровано повторне карбахоліндуковане скорочення. Між додаванням реактивів препарат відмивали розчином Кребса-Рінгера протягом 7–10 хв.

Клінічні дослідження. Обстежено 60 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким було проведено стентування коронарних артерій в плановому порядку на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Дотримувалися висновку комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол № 10 від 20.11.2017 р.) з дотриманням біоетичних принципів, законодавчих норм та вимог до проведення біомедичних досліджень. Основним діагнозом була стенокардія напруги ФК II-III. Тривалість оперативного втручання становила $36,3 \pm 19,3$ хв, а кількість стентів – $1,4 \pm 0,5$.

Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від введеної дози препарату. У групі безопіоїдної анестезії (1-ша) дозований розчин лідокаїну був основним компонентом

аналгезії. За нашою методикою, для аналгезії в цієї групі ми під час індукції внутрішньовенно повільно вводили 1 мг/кг розчину лідокаїну, а для седації – розчин пропофолу у цільовій дозі, необхідній для того, щоб отримати рівень III за RAMSEY. У групі безопіоїдної анестезії (2-га) виконували аналогічні процедури, але розчин лідокаїну був 2 мг/кг. В обстеження не включали пацієнтів віком старших за 75 років, з прогресуючою нирковою недостатністю, дисфункцією печінки, гострою та хронічною інфекцією, хірургічними втручаннями та травмами протягом 3 міс, анемією, захворюванням периферичних судин, системними тромботичними захворюваннями, вагітністю, діабетом та раком, дисфункцією щитоподібної залози та аутоімунними захворюваннями. Хворі в групах дослідження не мали статистичної відмінності за основними клініко-лабораторними передопераційними показниками та антропометричними ознаками.

Статистична обробка результатів. Усі експериментальні результати наведено у вигляді середньої арифметичної (M) та її стандартної похибки (m) для певної вибірки (n). Зміни вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Нормальність розподілу результатів у вибірці перевіряли з використанням тесту Шапіро-Уїлка. Їх вважали вірогідними при $P > 0,05$. Аналіз результатів та побудову графіків було проведено з використанням програми Origin 8.5 («Microcal Software Inc.», США). Для клінічних досліджень статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента або варіаційного аналізу; для порівняння використовували χ^2 -тест. Усі результати були проаналізовані, використовуючи програмне забезпечення «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати лабораторних досліджень були отримані тензометричним методом реєст-

рації, приклад яких представлений на рис. 1. Спочатку реєстрували відповідь на КСІ (60 ммоль/л) для оцінки функційного стану препарату, а далі проводили експерименти з використанням діючих речовин. В отриманих записах вимірювали і порівнювали амплітуди піків скорочення на дію карбахолу (50 мкмоль/л) у контролі та під час впливу лідокаїну у різних концентраціях. Можна спостерігати пригнічення скоротливої відповіді препарату на карбахол за наявності лідокаїну у клінічно значимій концентрації (3 мкг/мл).

Оскільки мускариновим ацетилхоліновим рецепторам характерно явище десенситизації, було проведено додаткові дослід з подачею тільки карбахолу до камери з біологічними зразками. На рис. 2, а показано фрагменти запису, які демонструють різницю між амплітудами піків при повторній подачі карбахолу. Згідно з отриманими результатами, ми можемо підтвердити виникнення явища часткового пригнічення кожного другого карбахоліндукованого скорочення сегмента кишечника до значення $89,54 \pm 4,1\%$ щодо контрольного ($n = 9, P > 0,05$; див. рис. 2, б). Це дало змогу врахувати рівень десенситизації та оцінити власне вплив лідокаїну на скоротливі реакції тонкої кишки миші.

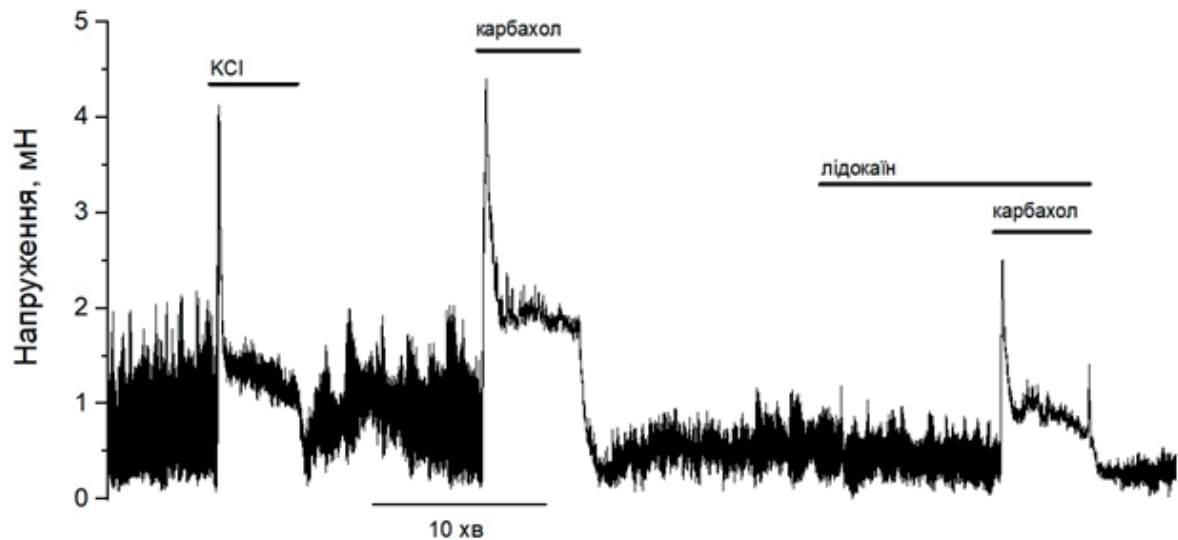


Рис. 1. Реєстрація викликаних КСІ і карбахолом скорочень препарату клубової кишки (ілеум), що пригнічувалися лідокаїном у концентрації 3 мкг/мл

Отримані результати тензометричних досліджень показують пригнічуючий ефект лідокаїну на викликані карбахолом скорочення клубової кишки. Проаналізувавши пік амплітуди скоротливих реакцій (рис. 3), встановили, що лідокаїн за концентрації 5 мкг/мл пригнічував їх до значення $63,4 \pm 5,6\%$ ($n = 5, P < 0,05$) і 3 мкг/мл – до $72,8 \pm 5,4\%$ ($n = 7, P < 0,05$) щодо контролю, при цьому всі результати у вибірках були розподілені нормально. Тоді як лідокаїн у концентрації 1,5 мкг/мл зменшував карбахоліндуковані скорочення до $83,7 \pm 7,5\%$ ($n = 7, P = 0,07$), але в цьому разі парний t-тест не продемонстрував статистично значущу різницю між результатами. Ще менші концентрації лідокаїну, зокрема 0,5 мкг/мл, не викликали достовірних змін. Важливо зазначити, що оскільки середнє значення другої скоротливої реакції на дію карбахолу після виникнення десенситизації ацетилхолінових рецепторів становило $89,54 \pm 4,1\%$, а лідокаїн у концентрації 5 та 3 мкг/мл пригнічував амплітуду до рівня $63,4 \pm 5,6\%$ ($n = 5$) та $72,8 \pm 5,4\%$ ($n = 7$) відповідно, то ефект від дії анестетику в зазначених дозах є достовірним, незважаючи на природний процес десенситизації мускаринових рецеп-

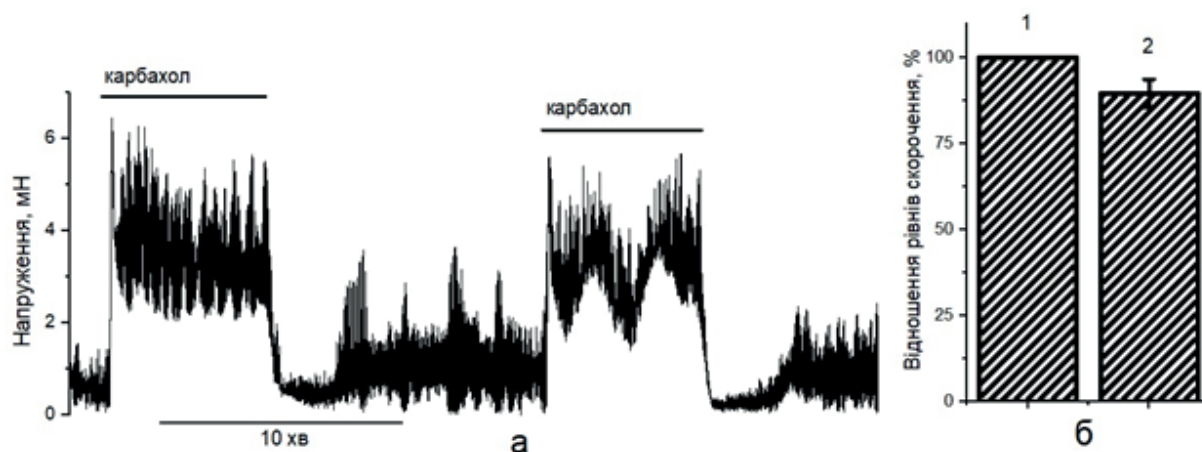


Рис. 2. Різниця між амплітудами повторних карбахолвикликаних скорочень (а) та її статистичне значення (б) – контроль (1) і друга подача карбахолу (2)

торів протягом цих реєстрацій.

З отриманої великої вибірки тензометричних результатів при різних концентраціях лідокаїну, була побудована його фармакологічна крива “доза-ефект” (рис. 4). Для її побудови використовувались усі 5 застосованих концентрацій: 0,5, 1,5, 3, 5 та 25 мкг/мл. Встановлено, що концентрація напівмаксимального інгібування (IC_{50}) становила $15,11 \pm 0,34$ мкмоль/л, що відповідає 3,54 мкг/мл ($n = 24$). При цьому верхня частина кривої сягає 0,89 нормованих одиниць скорочення, що є аналогічним до

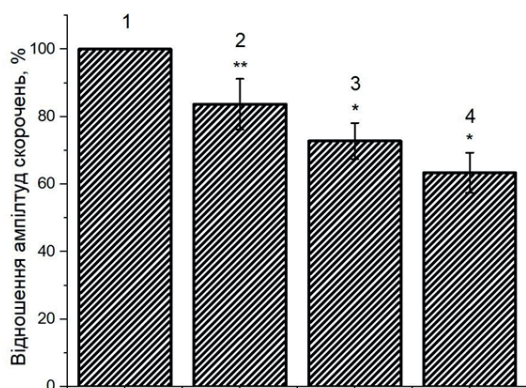


Рис. 3. Статистичний аналіз карбахолвикликаних скоротливих реакцій клубової кишки під дією лідокаїну в різних концентраціях: 1 – контроль, 2, 3, 4 – лідокаїн у концентрації 1,5, 3 і 5 мкг/мл відповідно (* $P < 0,05$, ** $P = 0,07$)

результату десенситизації, наведеним вище. Таким чином, лідокаїн викликав помірне пригнічення карбахоліндукованих скорочень тонкої кишки дозозалежним чином у межах його клінічних концентрацій (1–5 мкг/мл) [13]. Також були отримані результати з концентраціями речовини, які значно перевищують допустиме клінічне дозування, зокрема 25 мкг/мл, проте у цій статті не надається їм увага, оскільки, в такому разі, вони не мають клінічної значущості.

Отримані результати є важливими для

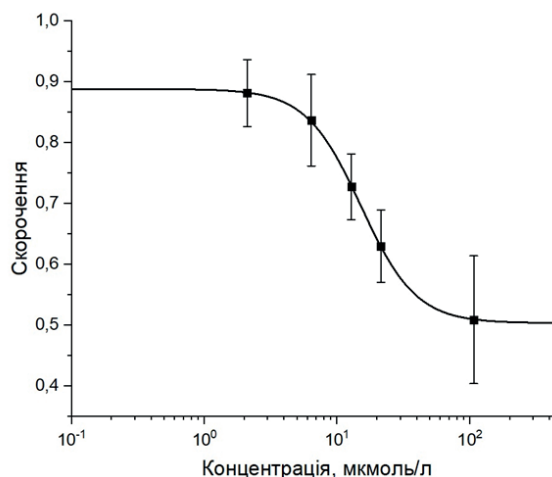


Рис. 4. Фармакологічна крива “доза-ефект” дії лідокаїну на скоротливу активність гладеньких м'язів тонкої кишки. Нормовані одиниці карбахолвикликаних скорочень клубової кишки миші, $IC_{50} = 15,11 \pm 0,34$ мкмоль/л

клінічної практики, оскільки показують пригнічення ацетилхоліновикликаних скоротливих реакцій клубової кишки лідокаїном у його клінічних межах дозування до майже 40% при дії 5 мкг/мл і до 30% при дії 3 мкг/мл, і значенням IC_{50} $15,11 \pm 0,34$ мкмоль/л, що відповідає 3,54 мкг/мл. Це дасть змогу поліпшити розуміння більш коректного дозування компонентів збалансованої анестезії в медичній практиці.

Клінічні дослідження, проведені на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», продемонстрували результати, що узгоджуються з отриманими експериментальними даними. Широке застосування опіоїдів у анестезіологічній практиці почали пов'язувати з великою кількістю як позалікарняних, так і внутрішньогоспітальних передозувань та летальних випадків [14]. Доведено їх негативний вплив на імунну систему, вони можуть викликати гіпералгезію, яка стає тригером гострих та хронічних больових синдромів [1, 15, 16]. Відповідно, виникла ідея «безопіоїдної анестезії», яка є різновидом мультимодальної, що ґрунтується на комбінації різних препаратів та технік [15, 17]. У цьому контексті, нас зацікавив лідокаїн як компонент мало- та безопіоїдної анестезії. Так, серед скарг, які виникали під час стентування коронарних артерій, були прояви побічних ефектів з боку ШКТ у вигляді нудоти та блювання.

Проаналізували результати двох груп обстеження (по 30 осіб у кожній), яким здійснювали безопіоїдну анестезію з лідокаїном в дозі 1 мг/кг (1-ша група) і 2 мг/кг (2-га група). До контрольної групи ввійшли пацієнти ($n = 30$), яким внутрішньовенно вводили опіоїдну анестезію: 100 мкг/мл розчину фентанілу та 10 мг/мл розчину діазепаму на індукцію та повторним введенням вищезазначених препаратів в тому самому дозуванні для підтримання анестезії протягом операції. В періопераційному періоді появу нудоти і блювоти спостерігали у 1-й групі

у 3,3% випадків, однак, у 2-й групі у 10% пацієнтів, що може свідчити про дозозалежний емітичний ефект при використанні лідокаїну. Так, концентрація лідокаїну у плазмі пацієнта для отримання аналгетичної дії становила 1–5 мкг/мл. Варто зазначити, що у обох групах на перший план вийшли скарги, які пов'язані з місцевоанестезуючими ефектами лідокаїну. На «повзання мурашок» чи оніміння у руці скаргилися 63,3% з 1-ї групи та 73,2% – з 2-ї, такі самі відчуття у щопі та на оніміння язика були у 33,3% 1-ї групи та 39,9% – 2-ї. Після операції відчуття оніміння у руці зберігалось у 16,7% пацієнтів 1-шої групи та у 23,2% – 2-ї. При використанні опіоїдів у контрольній групі з більш високою вірогідністю виникали епізоди нудоти та блювання, а саме у 13,4% пацієнтів. Це може говорити про зниження або часткове блокування нормальної моторики ШКТ, а також у них спостерігались оніміння кінцівок, щік, язика тощо.

Нещодавно ми виявили, що як інгаляційні (ізофлуран), так і внутрішньовенні (кетамін) анестетики значно пригнічують мускариновий катіонний струм (mI_{CAT}) у міоцитах клубової кишки миші, навіть коли G-білок активується безпосередньо додаванням внутрішньоклітинно GTP γ S, тобто без залучення мускаринових рецепторів. Також були проведені тензометричні дослідження на тонкому (кетамін, ізофлуран) та товстому (ізофлуран) кишечнику, де скоротлива активність ГМ значно пригнічувалася при дії анестетиків. Більше того, після додавання кетаміну у зовнішньоклітинний розчин знижувався $[Ca^{2+}]_i$ у середньому на 65% у відповідь на дію карбахолу в ізольованих клітинах ГМ [18, 11]. У нашій роботі ми відмітили, що лідокаїн проявив схожий ефект, як кетамін та ізофлуран, а саме пригнічував скорочення тонкої кишки. Нейромедіатор ацетилхолін при вивільненні з мотонейронів ентєральної нервової системи зв'язується і активує мускаринові рецептори типу M_2 і M_3 на мембрані клітин ГМ. Як вже зазначалось

вище, у деяких працях було показано вплив лідокаїну на рецептори типу M_1 та M_3 [8]. Було також досліджено, що лідокаїн діяв як антагоніст мускаринового рецептора типу M_2 , тим самим посилюючи розслаблення ГМ трахеї бика, попередньо скорочених агоністами мускаринових рецепторів [16]. Отже, можна припустити, що саме зв'язування та подальше блокування лідокаїном мускаринових рецепторів типу M_2 і M_3 у ГМ тонкої кишки призводить до зменшення амплітуди карбахолвикликаних скорочень, зокрема тонічного компоненту, який виникає при стійкій mI_{CAT} -опосередкованій деполяризації мембрани ГМК, що в свою чергу спричиняє вхід іонів кальцію через потенціалкеровані Ca^{2+} -канали L-типу. У синергії мускаринові рецептори типу M_2 і M_3 взаємодіють з представниками з підродини TRPC-каналів – TRPC4/6, які відіграють вагомую роль у розвитку холінергічного збудження та внутрішньоклітинній сигналізації при активації $M_3/G_{q/11}/\text{PLC}$ та $M_2/G_{1/o}$ сигнальних систем [8, 19, 20]. Ми можемо зробити обережне припущення, що крім мускаринових рецепторів TRPC4-канали імовірно блокуються під впливом лідокаїну, як у експериментах з ізофлураном та кетаміном, але підкреслюємо, що це речовини різної природи і їх вплив може зовсім відрізнитися [11, 12], а також нами поки що не було проведено відповідних досліджень для підтвердження вищенаведених припущень. Отже, було виявлено пригнічуючий вплив лідокаїну у концентрації 3 і 5 мкг/мл на карбахоліндуковані скорочення клубової кишки миші. Визначено діючі концентрації, а також значення IC_{50} лідокаїну, 15,11 мкмоль/л або 3,54 мкг/мл, і вони знаходяться в межах клінічних дозувань. При підвищенні його дози у клінічних дослідженнях спостерігали збільшення кількості епізодів періопераційної нудоти та блювання, що збігається з застосуванням опіоїдів. Таким чином, результати представленої роботи щодо впливу лікарського засобу лідокаїну на

скоротливу активність тонкої кишки можуть допомогти покращити розуміння механізмів побічних ефектів дії цього препарату та надати певні рекомендації стосовно його оптимального дозування.

Дослідження були проведені за підтримки Гранту НАН України дослідницьким лабораторіям/групам молодих вчених НАН України для проведення досліджень за пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки у 2022–2023 рр. (0122U002126); Міністерства освіти і науки України (грант 0122U001535).

Автори наукової роботи висловлюють подяку Збройним Силам України за захист та можливість продовжувати виконувати дослідження в Україні.

Також колектив авторів хочуть виразити щире вдячність завідувачу кафедри біофізики та медичної інформатики Київського Національного Університету ім. Тараса Шевченка професору Жолосу Олександровичу за цінні поради та зауваження, що значно покращили нашу наукову роботу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O.S. Savuliak¹, I.A. Sukha², D.O. Dziuba³, M.I. Melnyk^{1,4}, D.O. Dryn⁴

ANESTHETIC LIDOCAINE INHIBITS CHOLINERGIC CONTRACTION OF THE MOUSE SMALL INTESTINE AND CAUSES DISORDERS OF THE HUMAN GASTROINTESTINAL TRACT

¹ ESC “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv;

² National University of Kyiv-Mohyla Academy;

³ P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv;

⁴ O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

e-mail: alexandr.savulyak@gmail.com

Lidocaine is one of the components of multimodal low-opioid anesthesia, which is commonly used in surgical procedures, especially in cardiac surgery. Lidocaine has been used in medicine for a long time as a local anesthetic, but after the invention of the method of its intravenous administration, questions arose about its possible side effects on the visceral system, in particular on the motility of the gastrointestinal tract. Therefore, the aim of our work was to investigate the main aspects of the use of lidocaine-based opioid-free anesthesia and its side effects and also to study the effect of lidocaine on the contractile activity of small intestine smooth muscle, namely the mouse ileum. We recorded the contractile activity of smooth muscles of the ileum of mice using the tensiometry method and found that lidocaine at the clinically relevant concentration range, i.e. 1.5, 3, and 5 µg/ml, inhibited carbachol-induced contractions by 16, 27 and 37%, respectively (n = 7). To determine the side effects of opioid-free anesthesia, we studied 60 patients with coronary artery disease undergoing coronary artery stenting with the administration of anesthesia based on lidocaine solution at different concentrations (1 and 2 mg/kg). The side effects included nausea and vomiting, which may indicate a disturbance of gastrointestinal motility, as well as numbness of the limbs, cheeks, tongue, etc. These results contribute to a better understanding of the spectrum of action of lidocaine, a popular anesthetic in surgery, on the visceral system and become an important basis for the future development of new schemes for the use of local anesthetics in clinical practice, particularly in surgical procedures.

Key words: smooth muscles; small intestine; general anesthesia; lidocaine; tensiometry.

REFERENCES

1. Loskutov, OA, Bondar MV, Ovsienko TV. Multimodal low-opioid anesthesia: components and mechanisms of formation. *Emerg Med.* 2020;16(2):15-24.
2. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology.* 2004;62(2): 218-25.
3. Oliveira CM, Sakata RK, Slullitel A, Salomão R, Lanchote VL, Issy AM. Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65(2):92-8.
4. Koepke EJ, Manning EL, Miller TE, Ganesh A, Williams DGA, Manning MW. The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. *Perioper Med.* 2018 Jul 3;7(1):1-10.
5. Daraz YM, Abdelghffar OH. Lidocaine infusion: An antiarrhythmic with neurologic toxicities. *Cureus.* 2022 Mar 19:e23310.
6. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-101.
7. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-

- gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002 Jul;89(1):52-61.
8. Picardi S, Stevens MF, Hahnenkamp K, Durieux ME, Lirk P, Hollmann MW. Time-dependent modulation of muscarinic M1/M3 receptor signalling by local anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2014 Feb 1;112(2):370-79.
9. Kai T, Nishimura J, Kobayashi S, Takahashi S, Yoshitake JI, Kanaide H. Effects of lidocaine on intracellular Ca²⁺ and tension in airway smooth muscle. *Anesthesiology.* 1993;78(5):954-65.
10. Bauer LA. Chapter 7. Lidocaine. In: Bauer LA. eds. *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2e. McGraw Hill; 2008.
11. Dryn D, Luo J, Melnyk M, Zholos A, Hu H. Inhalation anaesthetic isoflurane inhibits the muscarinic cation current and carbachol-induced gastrointestinal smooth muscle contractions. *Eur J Pharmacol.* 2018 Feb 2;820:39-44.
12. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos A V. Suppression of mICAT in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 18;11:594882.
13. Boysen PG, Pappas MM, Evans B. An evidence-based opioid-free anesthetic technique to manage perioperative and periprocedural pain. *Ochsner J.* 2018 Jun 1;18(2):121-5.
14. Fecho K, Lunney AT, Boysen PG, Rock P, Norfleet EA. Postoperative mortality after inpatient surgery: Incidence and risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Aug 8;4(4):681-8.
15. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep 1;33(3):353-60.
16. Sacerdote P, Franchi S, E. Panerai A. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des.* 2012 Oct 30;18(37):6034-42.
17. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(4):813-20.
18. Melnyk MI, Dryn DO, Dziuba DO, Zholos AV. Inhibitory action of the general anesthetic ketamine on intracellular calcium transients and smooth muscle contractions of the mouse small intestine. 2023 Jan; *Fiziol Zh.* 69 (1):25-34.
19. Tsvilovskyy VV, Zholos AV, Aberle T, Philipp SE, Dietrich A, Zhu MX, et al. Deletion of TRPC4 and TRPC6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility in vivo. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1415-24.
20. Yunoki M, Nakahara T, Mitani A, Sakamoto K, Ishii K. Role of the M2 muscarinic receptor pathway in lidocaine-induced potentiation of the relaxant response to atrial natriuretic peptide in bovine tracheal smooth muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003 Jan 1;367(1):76-9.

Матеріал надійшов до редакції 26.06.2023