

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Дора М. Танчева, дмн

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Силвия Симеонова Косева озаглавен “ МАГНЕЗИЯТ КАТО ФАРМАКОЛОГИЧЕН АДЮВАНТ - СЪТЪПКА КЪМ РАЗВИТИЕ И УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА СЪВРЕМЕННАТА СТРАТЕГИЯ ЗА МУЛТИМОДАЛНА ИЛИ БАЛАНСИРАНА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ” за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”

Представеният от д-р Силвия Косева дисертационен труд е написан на 169 страници и включва следните глави: въведение – 3 стр., литературен обзор – 57 стр., цел и задачи на изследването – 1 стр., материал и методи – 16 стр., резултати – 21 стр., обсъждане – 33 стр., изводи – 1 стр., заключение -2 стр., практически препоръки – 2 стр., модел за интегриране на $MgSO_4$ в съвременната мултимодална обща анестезия – 4 стр. списък на публикации и доклади - 1 стр. и библиография – 14 стр. В дисертационния труд са включени 32 таблици и 43 фигури. В библиографията са посочени 104 литературни източника, като една голяма част от тях са публикувани през последните 10 години.

В търсене на повече възможности за осъществяване на мултимодална обща анестезия, предлагаща много по-добър и безопасен подход при разширените хирургични интервенции, дисертантът разработва систематично своя дисертационен труд.

В обширния и много добре структуриран литературен обзор подробно са описани предимствата и фармакологичните ефекти на $MgSO_4$, оказващ съществено влияние върху дейността на редица органи и системи в човешкото тяло и имащ определящо влияние и значение в анестезиологичната практика. Потенцирайки ефекта на мускулните релаксанти посредством редуциране ноцицептивната трансмисия, като физиологичен NMDA (N-Methyl-D-Aspartate - N-метил-D-аспартат)-блокатор, $MgSO_4$ играе важна роля в мултимодалната обща анестезия, а също така ограничава развитието на хипералгезия и централна сенситизация. $MgSO_4$ оказва симпатиколитичен, антиаритмичен и мембрано стабилизиращ ефект допринасяйки за безопасното провеждане на обща анестезия при пациенти с повишен риск. Потискайки освобождаването на проинфламаторните цитокини, $MgSO_4$ може да окаже съществено влияние и върху постоперативната болка особено, когато водещ фактор е инфламаторната компонента.

Представен е изчерпателен преглед на множество съвременни публикации относно приложението на $MgSO_4$ като универсален адювант в анестезиологичната практика. Разглеждайки обстойно редица изследвания и анализи, дисертантът определя много точно предимствата и рисковете, свързани с прилагането му както по време на обща анестезия, потенциално ефекта на мускулните релаксанти, така и като компонент на ММА (Multimodal Analgesia - мултимодална аналгезия).

Подчертано е мястото на мултимодалната обща анестезия, широко прилагана в съвременната анестезиологична практика. Дисертантът се спира обстойно на дефиницията и предимствата ѝ. Подробно анализира прилаганите адювантни аналгетици, изтъквайки значителния ефект при ограничаване периоперативното прилагане на опиоидни медикаменти върху заболяемостта, продължителния болничен престой и смъртността. В много добре изготвени таблици са систематизирани

и обобщени публикуваните обзори за универсалното приложение на $MgSO_4$ при осъществяване на MMA.

Подробно са разгледани принципите на програмата ERAS (Enhanced Recovery After Surgery-подобро възстановяване след хирургия) за оптимизиране на периоперативните грижи, насочена към подобряване изхода от големи хирургични интервенции. Представяйки редица обзори, анализиращи резултатите от прилагането ѝ, дисертантът изтъква някои от най-съществените ѝ предимства, като съкращаване на предоперативния период без приемане на храна и течности, поддържане на нормотермия по време на оперативната интервенция, както и положителния ефект при осъществяване на оптимален гликемичен контрол. Много добре изготвените таблица и графики представят клиничните резултати на редица автори от осъществяваната при различни оперативни интервенции, ERAS програмата.

Дисертантът анализира множество публикации върху прилагането на $MgSO_4$ като адювант при периоперативна аналгезия, разглеждайки различните механизми на действие за отстраняване на постоперативната болка, значението на противовъзпалителните ефекти на Mg, подобряването на постоперативното протичане посредством по-ниските нужди от прилагане на аналгетици, редуциране на постоперативния дискомфорт, по-добро качество на сън и по-рядкото проявление на нежелани ефекти. Подчертано е, че да се оптимизират предимствата на $MgSO_4$ прилаган като адювант в мултимодален подход на обща анестезия и ограничи рискът от потенциални усложнения, е необходимо стриктно мониториране дълбочината на общата анестезия посредством прилагането на редица параметри като: BIS (Bispectral Index - биспектрален индекс), SE (State Entropy - ентропия на състоянието) и RE (Response Entropy - ентропия на реакцията), както и мониториране на NMT (Neuromuscular Transmission - нервномускулна трансмисия). В графики, а също така в отлично, по един съвременен начин структурирана таблица, дисертантът представя хронологията на публикуваните проучвания за периода от 1996 до 2025 година, върху ефектите на $MgSO_4$ като адювант в периоперативната аналгезия.

И не на последно място се анализират редица съвременни публикации върху клиничното приложение на мускулно релаксиращите ефекти на магнезия, влиянието му върху ефекта на недеполяризиращите мускулни релаксанти, ефекта от предварителната апликация $MgSO_4$ за подобряване условията при ендотрахеална интубация, скъсявайки времето до настъпване на NMB (Neuromuscular Block - нервномускулен блок), както и върху значителното редуциране на интраоперативно прилаганата дозировка на недеполяризиращите мускулни релаксанти. По отношение ефекта на $MgSO_4$ върху времето за възстановяване от NMB, повечето автори отчитат забавяне във възстановяването на нервномускулната функция. В таблица и графика е представен обобщен преглед на клиничните проучвания върху мускулнорелаксиращия ефект на $MgSO_4$.

Обстойно са разгледани и проблемите при осъществяване на дълбок NMB в лапароскопската хирургия, изискващи прецизно дозиране на релаксантите, включване на адюванти и необходимост от стриктен невромускулен мониторинг, поради съществуваш риск от остатъчна релаксация. Представени са предимствата на дълбокия NMB, позволяващ постигане на по-добри хирургични условия и намаляващ риска от интраоперативни неблагоприятни събития, както и по-добри следоперативни резултати. Данните от дискутираните рандомизирани клинични проучвания относно значението на dNMB в лапароскопската хирургия са обобщени в пространна таблица.

Подчертано е значението и предимствата от прилагането на $MgSO_4$ като фармакологичен адювант за осъществяване на общата мултимодална анестезия от една

стара, а от друга - предизвикателството този подход да бъде разработен и успешно прилаган в клинична практика у нас.

Определяйки **целта** на дисертационния си труд: „ Да се оцени клиничната значимост и да се очертаят предимствата на $MgSO_4$ като фармакологичен адювант в общата мултимодална анестезия “, д-р С. Косева си поставя нелесната задача да допринесе за по-нататъшното разбиране и раширяване на реалния клиничен принос от включването на $MgSO_4$ като компонент на балансираната обща анестезия.

За изпълнение на тази цел са дефинирани **6 задачи**:

1. Да се оцени влиянието на $MgSO_4$ върху невромускулната релаксация и дозовите нужди от недеполяризиращи мускулни релаксанти.

2. Да се анализира ефектът на $MgSO_4$ върху времето и характеристиките на възстановяване (спонтанно и медикаментозно реверсиране) от нервномускулния блок.

3. Да се изследва ефектът на $MgSO_4$ върху следоперативното обезболяване, като се анализират интензитетът на болката, аналгетичните нужди и времето до първо поискване на обезболяване.

4. Да се оцени влиянието на $MgSO_4$ върху честотата на следоперативното гадене и повръщане (PONV - Postoperative Nausea and Vomiting - следоперативно гадене и повръщане).

5. Да се проследи профилът на безопасност на $MgSO_4$ чрез системно мониториране на възможните нежелани лекарствени реакции и потенциални усложнения.

6. Да се предложи модел за интегриране на магнезия в съвременната практика на мултимодалната (балансирана) обща анестезия и да се очертаят перспективите за бъдещи изследвания в тази област.

В глава **материал и методи** са включени:

Дизайн на проспективно, рандомизирано, контролирано клинично проучване с включващи и изключващи критерии на пациентите.

Демографски анализ: проучването е проведено в Клиниката по обща и ендоскопска хирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ за периода от 2020 до 2022 година, обхващащо 350 пациенти, при които са проведени лапароскопски оперативни интервенции, изискващи дълбок NMB. Пациентите са разпределени в две изследвани групи – контролна - 173 (49,4%) пациента и целева - 177 (50,6%), в която пациентите са получавали $MgSO_4$. Разпределението на двете групи по пол и възраст е много добре онагледено в таблици и фигури. При статистическата обработка не е установена статистически значима разлика по възрастова и полова принадлежност на пациентите, включени в изследваните групи, даваща възможност за по-нататъшно сравняване по проучваните показатели.

Прави много добро впечатление задълбочения анализ на предоперативния период, включващ стандартна анестезиологична консултация, допълнително определяне на общ и йонизиран серумен магнезий и необходимите допълнителни консултации. Искам да подчертая значението на прилаганите от дисертанта мерки в предоперативния период, в съответствие с принципите на ERAS протоколите. Един съвременен подход, който трябва да намери по-широко място в клиничната практика.

В интраоперативния период са проследявани показателите за дълбочина на мускулна релаксация, стабилност на анестезията, прилагана интраоперативна аналгезия и периоперативна безопасност - ЕКГ, пулсоксиметрия (SpO_2), NIBP (Non-Invasive Blood Pressure - неинвазивно артериално налягане), периферна и централна температура, BIS – (Bispectral Index - биспектрален индекс), NMT – (Neuromuscular Transmission - невромускулна трансмисия). Представени са също така данни за дозировките на $MgSO_4$, получаван от пациентите на целевата група, както и техниката

и медикаментите за осъществяване на общата анестезия, по време на която постоянно са мониторирани - TOF (Train-of-Four - четиристимулна серия) на всеки 30 s и интермитентно на PTC (Post-Tetanic Count - посттетаничен брой) - на 4 мин след увода, посредством TOFscan® monitor на фирмата Dräger. Подробно са описани принципът на работа на монитора, както и техниката за определяне степента на нервномускулия блок чрез регистриране на TOF отговора и на PTC. Представена е и техниката за осъществяване на контрол на интраоперативната релаксация, посредством показанията на PTC, мониториран на всеки 4 мин, по изготвен от дисертанта алгоритъм, много добре онагледен във фигура. Проучването е проведено в съответствие с препоръките на (ASA2023 / ESAIC2023) за антагонизиране на NMB.

В следоперативния период са регистрирани интензитета на болката на 30-тата минута, 6-тия и 24-тия час, по 11-точковата vNRS (verbal numerical rating scale), времето до първото поискване на обезболяване, използваните аналгетици до 24-тия час (по определен алгоритъм за контрол на болката), случаите на PONV (Postoperative Nausea and Vomiting - следоперативно гадене и повръщане) и наблюдаваните нежелани ефекти - световъртеж, обърканост, респираторна депресия, мускулна слабост, хипотония, брадикардия и др. Измерваните параметри, онагледени в много добре изработена фигура, представяща времева схема на анестезията и хирургичната интервенция, са разделени на:

- основна: необходимата средна доза рокурониум за поддържане на дълбок NMB (ROC dose anaesth. – анестезиологично време и ROC dose oper. – оперативно време в $\mu\text{g/kg/min}$) и

- вторични:

- време за възстановяване от NMB,
- интензитет на болката оценена с vNRS
- следоперативни аналгетични нужди (медикаменти),
- време до първо поискване на аналгезия,
- честота на PONV и наблюдавани нежелани ефекти.

Представен е също така много добре съставен работен проучвателен протокол. Тази част от дисертационния труд показва по безпорен начин отличната теоретична и практична подготовка на дисертанта.

Данните са обработени посредством съвременни методи за **статистически анализ**, позволяващи резултатите от проучването да бъдат обобщени и точно интерпретирани.

Това което прови изключително добро впечатление е фактът, че проучването е проведено при стриктното спазване на принципите на Декларацията от Хелзинки (2013 год.) и на Добрата клинична практика (GCP - Good Clinical Practice).

Резултатите от проучването се представени много убедително. Онагледени са с отлично изработени фигури и таблици и дават от една страна цялостна картина за прилагания подход, а от друга - представата за много сериозното участие и отношение на Д-р С. Косева при въвеждането на този съвременен и за сега все още ограничено прилаган метод за провеждане на мултимодална обща анестезия с дълбока NMB.

Оценката на ефекта на MgSO_4 върху невромускулната релаксация е определена посредством следните параметри:

- Между приложените средни дози рокурониум ($\mu\text{g/kg/min}$) за поддържане дълбок NMB в целевата и контролната група, по време на анестезиологичния и оперативен период (ROC dose anaesth. и ROC dose oper.) се установява статистически сигнификантно редуциране на необходимата доза рокурониум в целевата група както за целия период на анестезията, така и само за оперативното време.

- Времето за спонтанно възстановяване от NMB е било по продължително в целевата група в сравнение с контролната, без да се установява статистически сигнификантна разлика. Също така в рамките на всяка от изследваните групи не е отчетена статистически значима разлика между интервалите от време за спонтанно и медикаментозно възстановяване.

- Интензитетът на следоперативната болка е оценен на 30-тата минута, 6-ия и 24-ия постоперативен час. Установено е, че най-изразен е аналгетичният ефект на $MgSO_4$ през първите 6 часа, със значително редуциран интензитет на болката.

- По отношение необходимост от следоперативно обезболяване, както и времето до първо поискване на аналгезия (изразено в минути и часове след операцията) е установено значително по-ниска необходимост от следоперативно обезболяване при пациентите в целевата група, в сравнение с тези от контролната група, със статистически значима разлика. Обезболяване с опиоидни аналгетици се е налагало само при пациенти от контролната група. В изследваната група се наблюдава удължаване периода без необходимост от аналгезия, без достигане на статистически значима разлика между резултатите в двете изследвани групи.

При сравнителен анализ на критериите отразяващи ефектите на $MgSO_4$ върху протичането на следоперативния период не е установена статистически значима разлика по отношение честотата на PONV.

При сравняване на измерваните параметри по пола принадлежност и възраст (< 70 и ≥ 70 години), са установени следните закономерности:

- статистически значима разлика между двата пола при отчитане средните стойности на дозите рокурониум, както и при необходимостта от следоперативно обезболяване,

- наблюдавани са по-високи средни дози рокурониум, по-честа необходимост от следоперативно обезболяване, както и по-висока употреба на декскетопрофен /ибупрофен и петидин при жените,

- не е установена статистически значима разлика между половете по отношение на времето за възстановяване от NMB,

- между двете възрастови групи се наблюдават статистически сигнификантна разлика по отношение на ROC dose anaesth. и времето за възстановяване от NMB, като пациентите на възраст под 70 години са получили по-високи средни стойности ROC dose anaesth., а времето за възстановяване от NMB е по-продължително при пациентите на възраст ≥ 70 години.

При осъществяване на проучването си д-р С. Косева е приложила управляем профил на безопасност и не са регистрирани клинично значими нежелани лекарствени реакции свързани с прилагането на магнезиев сулфат.

Всички данни в направеното много задълбочено статистическо изследване са онагледени в добре изготвени таблици и графики. Резултатите както и направените анализи в обсъждането съответстват с данните от редица съвременни проучвания.

Подробно са анализирани предимствата и влиянието на $MgSO_4$ върху дозите и продължителността на действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти. Потвърждава се, че прилагането на $MgSO_4$ удължава спонтанното възстановяване, но не оказва съществено влияние върху медикаментозното реверсиране. Подчертано е мястото на $MgSO_4$ като важен компонент на мултимодалната анестезия, а също така и общия профил на безопасност.

Въз основа на извършените проучвания авторът обосновава 6 **извода**, които напълно отговарят на поставените за разрешаване задачи и детайлно разработени проблеми.

Съгласна съм с представените от автора приноси с научно-приложим и научно-практически характер.

Още веднаж искам да подчертая изключително доброто онагледяване на труда с отлично изработени фигури и таблици.

Направен е опит да бъдат очертани перспективите за бъдещи изследвания върху прилагането на Mg в съвременната практика на мултимодалната (балансирана) обща анестезия. В едно по-разширено проучване представяне на данни от проследяване серумните концентрации на Mg след включване на MgSO₄ по време на оперативната интервенция, както и такива от провеждан интраоперативен хемодинамичен мониторинг би дало важна информация за влиянието на MgSO₄ върху наблюдаваните хемодинамични показатели.

Дисертационният труд на д-р С. Косева завършва с много добре стуркуриран МОДЕЛ ЗА ИНТЕГРИРАНЕ НА MgSO₄ В СЪВРЕМЕННАТА МУЛТИМОДАЛНА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ и алгоритъм за практическото му прилагане.

Представени се 4 публикации и 1 доклад, покриващи цялостно разработената тематика и показващи както систематичност, така и последователност в публикуването на резултатите във времето и задълбочаване на анализа с натрупване на опит.

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания за разработването на такъв вид трудове и на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

Имайки предвид всичко по-горе изложено, изразявам категоричното си становище „за“ защитата на дисертационния труд “Магнезият като фармакологичен адювант - стъпка към развитие и усъвършенстване на съвременната стратегия за мултимодална или балансирана обща анестезия” и делегирам изцяло подкрепа си да бъде присъдена образователната и научна степен “Доктор”.

10.03.2026 год.

Рецензент:

Проф. Д-р Дора Танчева, дмн