

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Д-р Стоян Миланов, д.м.

Клиника по Анестезиология и Интензивно Лечение,

УМБАЛСМ „Н.И.ПИРОГОВ“ – гр. София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Анестезиология и интензивно лечение“ на Д-р Силвия Симеонова Косева:

„Магнезият като фармакологичен адювант – стъпка към развитие и усъвършенстване на съвременната стратегия за мултимодална или балансирана обща анестезия.“

Форма на обучение: самостоятелна подготовка

Научен ръководител: Доц. Д-р Богдан Младенов, д.м.

Кратки биографични данни на дисертанта: Д-р Силвия Косева е родена през 1967 г. Завършва медицина през 1993 г. във ВМИ - София. Работи като лекар с 32 годишен професионален стаж последователно в Общинска болница – Самоков (ординатор), Районна болница гр. Радомир (участъков терапевт), в Националният център по сърдечно-съдови заболявания (ординатор и научен сътрудник след спечелен конкурс), Клинична болница "Лозенец" (ординатор), в СБАЛССЗ-ЕАД (ординатор, специалист по анестезиология и интензивно лечение, началник сектор анестезия в кардиохирургия при възрастни), в МБАЛ "Токуда Болница София" АД (лекар, анестезиология и интензивно лечение), МБАЛ-НКБ-ЕАД – София (лекар, анестезиология и интензивно лечение, началник сектор анестезия в кардиохирургия за възрастни), УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" ЕАД (лекар, анестезиология и интензивно лечение), в МБАЛ "Вита" ЕООД (лекар анестезиология и интензивно лечение) и в УМБАЛ "Св. Иван Рилски" ЕАД, Клиника по обща и ендоскопска хирургия, като лекар анестезиология и интензивно лечение от 2017 г. до момента. Придобива специалност по „Анестезиология и интензивно лечение“ през 2003 г. Притежава магистърска степен от УНСС по „Здравен мениджмънт“. Има множества участия, завършени курсове и специализации: уъркшоп "Фокусирана ехография" - м.12.2022 г., Обучение по ВСД "Абдоминална ехография - основен курс" в Клиника по гастроентерология при УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ – 2021 г., форма на продължителна квалификация на тема "Периферни нервни блокове и централна катетеризация под ултразвуков контрол" – 2018 г. в УМБАЛ Св. АННА София, обучителен курс по донорство и трансплантация, част от международния проект MODE 7 – 2012 г., гр. Мадрид, курс по обучение в Националната програма "Пациенти и лекари за донорство"- 2010г., гр. София и индивидуално обучение по Бронхология - фибробронхоскопия 2010 г в гр. София.

Тематиката за оптималната стратегия за провеждане на мултимодалната обща анестезия продължава да вълнува анестезиологичната гилдия вече второ столетие, като опитите за нейното усъвършенстване продължават усилено и до днес. Оптимизирането на стратегията и техниката на мултимодална (балансирана) обща анестезия и нейното персонализиране често остава на заден план на фона на широко популяризираните напоследък техники на регионална

анестезия, независимо от появата на нови сигурни фармакологични анестезиологични агенти и развитието на анестезиологичния мониторинг, което може да доближи полза/риск съотношението при оптимизирана мултимодална техника на обща балансирана анестезия с това при провеждане на регионална техника. Аджувантните фармакологични интервенции за оптимизация на общата балансирана анестезия и периперативна аналгезия навлизат все по-широко в анестезиологичната практика с цел потенциране и успешно управление на нервно-мускулната блокада, и постигане на опиат-свободна периперативна аналгезия. Смятам, че актуалността на тематиката на дисертационния труд е налице, на фона на множеството неуточнени и дискуссионни въпроси, касаещи основно показанията за приложение, точната индивидуална доза и безопасността при периперативна употреба на магнезиев сулфат при провеждане на обща балансирана анестезия и мултимодална периперативна аналгезия. Темата на дисертационния труд напълно отговаря на професионалния опит и научните афинитети на дисертанта, както и на специфичния профил на научното звено.

Дисертационният труд е симетрично и правилно **структуриран** в общоприета и научно-стилистично издържана форма, и е предствен на 167 страници със съответното онагледяване в 43 фигури, 32 таблици, с библиография от 104 заглавия.

Литературният обзор е подробно и компетентно представен на 56 страници със своеобразно справочно-аналитично характеризирание на стратегията и значимостта на техниката на мултимодалната и класическата балансирана обща анестезия за анаестезиологичната практика, в комбинация с опиат-свободната мултимодална аналгезия за постигане на оптимален периперативен клиничен резултат, намаляване на усложненията и болничния престой, и ускореното възстановяване след хирургични интервенции. Подробно е разгърната и разгледана ролята на фармакологичните и нефармакологични адюванти като част от стратегиите за оптимално изпълнение на мултимодалните техники на обща анестезия и периперативна аналгезия с фокусиране върху опитите за внедряване на магнезиевия сулфат като неотменима част от анестезиологичната техника, основно насочено към аналгетичния, невромускулно-блокиращ му потенциращ потенциал и хемодинамичните ефекти на фона на увеличените изисквания от дълбок невромускулен блок в областта на лапароскопската хирургия. В литературния обзор се подчертава хетерогенността на дизайна и изводите от множеството публикации по темата, липсата на уточнено клинично значение и съществуващата полемика относно оптималното приложение на магнезиевия сулфат като адювант в анестезиологичната практика. На базата на актуалните данни от литературата е извършен критичен анализ на литературния обзор с логично извеждане на четири хипотези, касаещи невромускулно-блокиращ му потенциращ ефект с дозова редукция без значимо удължаване на блокадата, опиоид-спестяващ аналгетичен ефект, снижената честота на PONV и благоприятния профил на безопасност при приложение магнезиев сулфат в условията на мултимодална анестезия/аналгезия при лапароскопски оперативни интервенции. Представената нерешена проблематика при използването на магнезиевият сулфат като част от техниката на мултимодална обща анестезия/аналгезия логично еволюират в целта на дисертационния труд.

Целта на дисертационния труд - „да се оцени клиничната значимост и да се очертаят предимствата на магнезиевия сулфат ($MgSO_4$) като фармакологичен адювант в общата мултимодална анестезия“ е формулирана прецизно и съобразено с поставената в литературния обзор проблематика и полемика. Поставените шест **задачи** на дисертационния труд подпомагат осъществяването на поставената цел и отговарят на формулировката ѝ.

Използваните **материали и методи** са умело подбрани в синхрон с поставената цел и задачи. Дизайнът на проучването е проспективно рандомизирано и контролирано, като обхванатия контингент (само възрастни пациенти) е значителен и достатъчен с оглед достигане на статистическа мощ. В аспекта на постигането на целите на дисертационния труд, би било добре да се въведе в ранните етапи на проучването допълнително стратифициране в интервенционалната група по изходни серумни магнезиеви нива, което да наложи задълбочени търсения и промени в наблюдаваните параметри при последващ субгрупов анализ. Включващите и изключващите критерии са напълно адекватни и достатъчни. В интервенционалния протокол умело и съвременно са включени принципите на ERAS протоколите и разширена за целите на анализа на резултатите анестезиологична мониторингова техника за обективизация: постоянна мониторна ЕКГ, пулсоксиметрия (SpO_2), неинвазивно артериално налягане (NIBP), периферна и централна телесна температура (Tr/c), биспектрален индексен анализ (BIS), и оценка на невромускулното предаване (NMT) - Train of Four отговора (изразен като TOF ratio и TOF count) и PTC, (посттетаничен брой) за количествена оценка на дълбокия невромускулен блок. Използваната доза на магнезиевият сулфат в целевата (интервенционална) пациентна кохорта е стандартизирана и съобразно със съвременните литературни данни. Прилагана е техника на мултимодална обща анестезия с активна техника за поддържане на нормотермия, профилактика на PONV и антагонизиране на невромускулната блокада (използване единствено на рокурониум) по препоръки на ASA/ESAIC 2023 г. Проучвателният протокол за регистриране на данни е точно и прецизно изработен, и обслужва изцяло задачите на дисертационния труд. Подбраните инструменти за следоперативна оценка на аналгезията (vNRS), честотата на PONV и страничните ефекти от приложението на магнезиев сулфат са правилно подбрани и точно съобразени

Резултатите и дискусията са представени екзактно по задачи – оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху дозовите нужди от недеполяризиращи мускулни релаксанти, върху времето и характеристиките на възстановяване (спонтанно и медикаментозно) от нервномускулния блок, върху следоперативното обезболяване (сила на болката, аналгетични нужди/време до поискване на аналгезия), върху честотата на PONV и профила на безопасност. Получените резултати очертават донякъде очаквани анестезиологични и клинично значими ефекти от приложението на магнезиев сулфат като компонент на мултимодалната обща анестезия – миорелаксant-спестяващ, аналгетичен и аналгетик-спестяващ ефект, неутрален ефект по честотата на PONV, контролируем, предвидим и безопасен ефект по отношение на възстановяването от невромускулни блок при управляем профил на безопасност на приложението. Приемам, че изнесените резултати и дискусия имат достатъчна доказателствена стойност по отношение на предложените от дисертанта хипотези на

проучването, с изключение на хипотеза 3, касаеща очакван ефект върху честотата на PONV (снижение) при приложена рутинна и в двете пациентни кохорти антиеметична профилактика и ниска честота на PONV в резултатите на проучването. Установените междуполови статистически значими различия по отношение на средните стойности на дозите рокурониум, както и по необходимостта от следоперативно обезболяване и различия в употребата на декскетопрофен/ибупрофен и петидин, са дискутирани и оправдани с познати полово обусловени фармакокинетични/фармакодинамични особености, включително различия в телесния състав (процент мастна тъкан, чиста телесна маса и обща телесна вода), обема на разпределение и чувствителността към нервномускулни блокери и аналгетици, без това да позволява извеждането на категорични заключения, но подкрепящи насоката за обективно и стандартно мониториране на нервномускулния блок с оглед ограничаването на субективната оценка, и точно дозиране на нервномускулната блокада. Заслужава да се отбележи високият процент на установена хипомагнезиемия в наблюдавания контингент (при над 50 %), което е допълнително дискутирано и оправдано с високият дял на онкопациентите в проучвания casemix. Съгласен съм с изнесените ограничения на проучването, което допълнително допринася за научната стойност и показва полезна доза самокритичност на дисертанта.

Изводите на дисертационния труд са съдържателни и убедителни, като точно обобщават изнесените резултати и техния анализ за потвърдените и отхвърлени хипотези на проучването. Генералният извод за положителни фармакоикономически ефекти и икономическа ефективност от приложението на магнезиев сулфат е заслужавал залагане в първоначалния дизайн на проучването с последващи допълнителни научни търсения с анализ, особено в съвременните условия на ограничени анестезиологични фармакологични болнични ресурси.

Съгласен съм напълно с всички изведени от дисертанта **приноси** с оригинален характер, особено по отношение на мащаба на проучването и препоръката за свободно включване на магнезиевия сулфат като адювант и безопасен компонент на съвременната персонализирана мултимодална обща анестезия съобразно ERAS принципите и персонализираната периперативната мултимодална аналгезия. Предложеният **МОДЕЛ ЗА ИНТЕГРИРАНЕ НА $MgSO_4$ В СЪВРЕМЕННАТА МУЛТИМОДАЛНА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ** заслужава специално внимание, представлявайки своеобразна научно-обоснована и аргументирана кулминация на дисертационния труд с определена висока практическа приложимост и принос към анестезиологичната практика в национален мащаб.

Дисертантът представя списък от **4 публикации** и **1 доклад**, свързани с дисертационния труд, като във всички е водещ автор, а в една от публикациите е самостоятелен автор. Това посочва водещия принос на докторанта в дисертационния труд, като получените резултати, приноси и постижения определям като лична авторска заслуга. Представената Таблица за изпълнение на наукометрични критерии в процедура за заемане на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност “Анестезиология и интензивно лечение” на д-р Силвия Косева показва покриване на минималните критерии на процедурата (сбор от 98 т. при минимално изискуем 80 т.).

Съобразно научната характеристика, качеството, структурата, изводите и приносите на представеният ми за рецензия дисертационен труд считам, че Д-р Силвия Симеонова Косева е провела задълбочено, убедително документирано, аргументирано и всеобхватно проучване. Дисертационният труд на Д-р Силвия Симеонова Косева е завършен и стойностен, разположен върху актуална и полемична анестезиологична проблематика.

В заключение считам, че представеният ми за рецензия дисертационен труд на Д-р Силвия Симеонова Косева на тема „Магнезият като фармакологичен адювант – стъпка към развитие и усъвършенстване на съвременната стратегия за мултимодална или балансирана обща анестезия.“ притежава всички позитивни качествени характеристики на подобно проучване, като дисертационните резултати напълно съответстват на изискванията, определени в ЗРАСРБ и с ЗРАСРБ и ПРАС на УМБАЛСМ „Н.И.ПИРОГОВ“, което ми дава основание да дам своята положителна оценка и да препоръчам на почитаемото научно жури да присъди научната и образователна степен „ДОКТОР“ по научната специалност „Анестезиология и интензивно лечение“ на Д-р Силвия Симеонова Косева.

23.02.2026 г.

Проф. Д-р Стоян Миланов, д.м.

