

Становище

От Доц. Емил Кържин, дм

на дисертационен труд на тема:

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

на д-р Силвия Симеонова Косева

с научен ръководител Доц. д-р Богдан Младенов, д.м.

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

Научната специалност: Анестезиология и интензивно лечение, шифър 03.01.38

Докторантът, д-р Силвия Симеонова Косева, е на самостоятелна подготовка (Заповед за зачисляване № РД 26-1934/ 04.10.2024г.) по научна специалност АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина, като външен докторант към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД – гр. София, с месторабота: Клиника по обща и ендоскопска хирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София“, и с тема на дисертационния труд **„Магнезият като фармакологичен адювант – стъпка към развитие и усъвършенстване на съвременната стратегия за мултимодална или балансирана обща анестезия“**, с научен ръководител доц. д-р Богдан Младенов. Преминала е през Научен съвет на УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов и с решение от Протокол № НД -01-1/14.01.2026г., и е отчислена със заповед № РД-26-194/23.01.2026г. с право да се яви на защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

Представеният дисертационен труд съдържа 167 страници и е организиран в 10 глави, от които въведение на 3 страници, литературен обзор на 56 страници, цел, задачи и

работна хипотеза на 2 страници, материали, методи, етични съображения на 16 страници, статистическа обработка и анализ на резултатите на 21 страници, обсъждане на резултатите на 32 страници, изводи на 1 страница, приноси с научно-теоретичен, потвърдителен и научно-практически приноси и насоки за бъдещи изследвания и практически препоръки за клиничната практика и дизайн на бъдещи проучвания на 2 страници, заключение на 1 страница, модел за интергриране на $MgSO_4$ 2 страници, библиография на 13 страници, включваща 104 източника. Трудът е онагледен с 43 фигури и 32 таблици.

Актуалност на темата

Представеният дисертационен труд е посветен на изключително актуален проблем в съвременната анестезиологична практика – оптимизацията на мултимодалната и балансирана обща анестезия в контекста на “fast-track” възстановяването чрез използване на фармакологични адюванти. Дисертационният труд разглежда ролята на магнезиевия сулфат, NMDA-рецепторен антагонист и калциев антагонист, като такъв адювант.

В условията на стремеж към намаляване на опиоидната консумация, ограничаване на периоперативния стресов отговор и подобряване качеството на възстановяване, ролята на магнезия като NMDA-рецепторен антагонист и калциев антагонист придобива все по-голямо значение. Тази концепция е в синхрон със съвременните препоръки на European Society of Anaesthesiology and Intensive Care и American Society of Anesthesiologists относно мултимодалния подход в анестезията и аналгезията и ограничаването на опиоидната употреба.

Темата има както теоретична, така и съществена практическа стойност.

Дисертационният труд е изграден от няколко части – литературен обзор, цел и задачи, методология, резултати и обсъждане.

Литературният обзор е направен на 56 страници в него са разгледани аспекти, свързани с използването на $MgSO_4$ и в контекста на настоящата дисертация. В първата глава от обзора са разгледани фармакологичните ефекти на $MgSO_4$ с тяхното клинично приложение, физиологичните ефекти в контекста на общата анестезия, като подобряване на мускулната

релаксация, намаляване дозата на анестетиците, осигуряване на хемодинамична стабилност чрез вазодилатация, аналгезия чрез NMDA-блокада и противовъзпалителни механизми, невропротекция чрез редуциране на глутаматната токсичност.

Втората част от обзора разглежда $MgSO_4$ и универсалното му приложение в анестезиологията с редукция на дозите анестетици и мускулни релаксанти, както и осигуряване на хемодинамична стабилност.

Третата част разглежда принципите на мултимодалната обща анестезия и използването на адюванти като неотменна част от нея. Обсъден е въпросът за ефективността на адювантите в прилагането и изграждането на програмите за по-бързо възстановяване ERAS. Обърнато е внимание на мултимодалната анестезия с използването на адюванти като фармакологична основа за използването на по-ниски дози опиати и анестетици и намалената вероятност от поява на техните нежеланите странични ефекти. В контекста на темата на дисертацията е обърнато внимание и върху изграждане в последните години на неопиоидни мултимодални аналгетични и анестетични режими с цел намаляване на постанестетичната морбидност.

Следващата глава от обзора разглежда ролята на адювантите в подобреното и ускорено възстановяване след оперативни интервенции – програмата ERAS. Представени са основните принципи на програмата ERAS, както и ефектът на различните използвани адюванти - α_2 -агонисти, бета-блокери, габапентиноиди, дексаметазон, лидокаин, кетамин, Mg. Представени са данните за съкращаване на болничния престой чрез използването на ERAS програмата, чиито основни компоненти са използваните неопиоидни адюванти.

Следващата глава разглежда $MgSO_4$ като конкретен адювант в периоперативната аналгезия. Таблично е представена хронологията на проучванията върху $MgSO_4$ като адювант в постоперативната аналгезия и ефектът върху редуциране опиатната консумация, постоперативното гадене и повръщане, следоперативния тремор. Подчертано е, че все още има проучвания с противоречиви резултати. Настоящата дисертация е опит тези празнини да бъдат запълнени.

Следващата глава от обзора разглежда клиничното приложение на мускулорелаксиращите ефекти на $MgSO_4$. Интересът е събуден от действието на $MgSO_4$ като блокер на калциевите канали и намаленото пресинаптично освобождаване на ацетилхолин. Обстойно са разгледани взаимодействията със сукцинилхолина, ефектът върху началото, продължителността и възстановяването на нервномускулния блок, ефектът върху условията

за интубация, ефектът върху дозата на мускулните релаксанти, ролята му в условията на бърза интубация.

Последната част на обзора е фокусирана върху значението на дълбоката нервно-мускулна блокада в лапароскопската хирургия. Макар данните да не са категорични, те все пак показват, че дълбокия NMB подобрява хирургичните условия при лапароскопска хирургия и позволява използването на по-ниски инсуфлационни налягания по време на пневмоперитонеума, което потенциално може да редуцира и следоперативната болка. Това обаче, е свързано с по-високи дози на мускулните реалаксанти, по-продължително възстановяване и нуждата от скъпи антидоти за антагонизиране на реалксацията. Тези резултати обосновават търсенето на други подходи в постигането на тази цел. Тези данни логично обуславят нулевата хипотеза, целта и задачите на настоящата дисертация.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и логично произтича от съвременните тенденции в анестезиологията и лапароскопската хирургия – да се оцени ефектът на магнезия като адювант в структурата на балансираната обща анестезия, .

Поставените 6 задачи са конкретни, методологично обосновани и напълно съответстват на поставената цел. Те са последователно изпълнени в хода на изследването, както и доказването на работната хипотеза.

Методология

В главата материал и методи е представен дизайна на проучването - **проспективно, рандомизирано, контролирано клинично проучване** - групите на пациентите, ясно обособени критерии за включване и изключване, техническото изпълнение на анестезията, начинът на проследяване на пациентите в интра- и следоперативния период и проследяваните параметри.

Изследването е проведено с клиничен дизайн с цел оценка на ефекта на магнезиевия сулфат като адювант към балансираната обща анестезия при лапароскопска хирургия, изискваща дълбок невромускулен блок, като са спазени основните принципи на клиничното

изследване. Спазени са етичните съображения, приложено е информирано съгласие от пациентите.

Методологичният подход позволява надеждна оценка на ефекта на магнезия върху:

- Интраоперативният интензитет и оценка на нервно-мускулния блок
- Ефектът на адюванта върху степента и времето за възстановяване
- Динамиката на постоперативната болка
- Етапът на възстановяването и нежеланите реакции

За статистическата обработка и анализ на резултатите е използван статистически софтуер IBM SPSS Statistics, версия 25.0, MedCalc версия 19.6.3, и Microsoft Excel (Office 2021). В дисертацията са представени използваната статистическа обработка и етапите ѝ - статистическо наблюдение, статистическа групировка и статистически анализ. Следват подробни статистически разбивки и анализ на отделните показатели, произтичащи от поставените задачи

Резултати и обсъждане

Резултатите са ясно структурирани, статистически обосновани и добре визуализирани. Дисертантът демонстрира способност за критичен анализ и сравнение с данните от актуалната научна литература.

Установеното намаляване на опиоидната консумация, подобрената аналгезия и благоприятният профил на безопасност потвърждават ролята на магнезия като ценен компонент в концепцията за мултимодална анестезия.

Обсъждането е задълбочено и демонстрира добро познаване на фармакодинамичните механизми на магнезия, включително влиянието му върху NMDA-рецепторите, калциевите канали и неврохуморалния отговор на хирургичния стрес.

Изводите са 6 и следват поставените задачи.

Дисертационният труд е написан на правилен граматически български език, изказът е ясен и точен.

Библиографията включва 104 заглавия

Свързани с дисертацията публикации представени до този момент – 4 и едно участие в конгрес.

Качества на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална и отразява една от съвременните насоки в анестезиологията, а именно все по-широкото използване на адюванти в мултимодалната обща анестезия с оглед намаляване опиоидната и анестетична консумация и по-бързо възстановяване, залегнало в протоколите ERAS.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и логично произтича от съвременните тенденции в анестезиологията – да се оцени ефектът на магнезия като адювант в структурата на балансираната обща анестезия и фактор за по-бързо възстановяване в следоперативния период. Ясно са формулирани поставените **задачи** за постигане на целта

Положителна оценка заслужават:

- Извадка над средния обем за публикуваните по темата RCTs, което осигурява добра статистическа валидност за основните резултати.
- Ясно дефинирани критерии за включване и изключване
- Адекватно формирана контролна и изследвана група
- Стандартизирана анестезиологична техника
- Оценка и проследяване на степента на нервно-мускулната блокада
- Оценка на периперативната аналгезия
- Отчитане на постоперативната аналгезия и опиоидна консумация
- Използване на валидизирани скали за болка и възстановяване
- Коректно използвани статистически методи

- Предложеният практически модел за интегриране на MgSO₄ в съвременната мултимодална анестезия
- Оригинално нагледно таблично представяне съпоставимостта на резултатите от настоящия труд с резултатите от научната литературата

Като възможни ограничения и забележки могат да се посочат:

- Едноцентров характер на проучването
- Ограниченият брой пациенти по отношение на прецизността на подгруповите анализи
- Хетерогенността на лапароскопските процедури
- Липса на дългосрочно проследяване
- Неоценени биохимични маркери на стрес - отговора и ролята им следоперативната болка и аналгезия
- Методологично по-уместно е разбивката по брой, възраст и пол да се включи в раздел „Резултати“

Тези бележки ни най-малко не намаляват стойността на труда, а очертават перспективи за бъдещи изследвания.

Приноси и клинична приложимост

В дисертационния труд могат да бъдат открити следните приноси:

1. Доказване на клиничната ефективност на магнезия като адювант в балансираната обща анестезия.
2. Количествена оценка на опиоид-спестяващия ефект.
3. Предложение за оптимизиран анестезиологичен протокол с включване на магнезиев препарат.
4. Потвърждение на благоприятния профил на безопасност при използваните дози.

Приносите имат реална клинична приложимост и потенциал за внедряване в ежедневната практика.

В заключение: Представеният дисертационен труд представлява самостоятелно, завършено и методологично издържано научно изследване. Той съдържа оригинални научни и научно-приложни приноси в областта на съвременната анестезиология.

Считам, че дисертационния труд отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и съответния правилник, и предлагам на Уважаемото научно жури да присъди на дисертанта образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“.

София

16.03.2026г.

Доц. Емил Кържин, д.м.