

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“

АВТОРЕФЕРАТ

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

д-р Силвия Симеонова Косева

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

Научен ръководител: доц. д-р Богдан Младенов, дм

София, 2026 г.

СВЕДЕНИЯ ЗА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: Анестезиология и интензивно лечение

Дисертационният труд е разработен в обем от **167 страници** и включва **43 фигури и 32 таблици**.

Цитирани са общо **104 литературни източника**.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита съгласно действащите нормативни изисквания.

Докторант:

д-р Силвия Симеонова Косева

външен докторант към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД – гр. София

Месторабота: Клиника по обща и ендоскопска хирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

Научен ръководител:

доц. д-р Богдан Младенов, дм

Научно жури

Външни членове:

- проф. д-р Дора Маринова Танчева, дм
- доц. д-р Емил Илиев Кържин, дм – СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София
- проф. Евелина Христова Одисеева, дм – ВМА, гр. София

Резервен член:

- проф. Надежда Николова Гаврилова, дм

Вътрешни членове:

- проф. д-р Стоян Георгиев Миланов, дм
- доц. д-р Георги Желязков Георгиев, дм

Резервен член:

- доц. д-р Румяна Русева Андонова, дм

Предложеният състав на научното жури е одобрен от първичното научно звено и е съобразен с изискванията на действащия Правилник за развитие на академичния състав на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД – гр. София

Публичната защита на дисертационния труд пред научно жури ще се състои на 03.04.2026 г. в зала „Проф. д-р Георги Златарски“, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.

СЪДЪРЖАНИЕ

1	ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
2	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	6
2.1	Цел.....	6
2.2	Задачи	6
3	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	7
3.1	Дизайн на проучването	7
3.2	Подбор на пациентите.....	7
3.3	Контингент, период и място на проучването	7
3.4	Разпределение на пациентите и изследваните групи	7
3.5	Изходни характеристики	8
3.6	Предоперативен период	9
3.7	Интраоперативен период.....	9
3.8	Следоперативен период	11
3.9	Измервани параметри.....	11
3.10	Етични съображения	12
3.11	Използвани препоръки.....	12
3.12	Статистически методи.....	12
4	РЕЗУЛТАТИ.....	13
4.1	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху невромускулната релаксация.....	13
4.1.1	Влияние на $MgSO_4$ върху необходимата доза рокурониум за поддържане на дълбок NMB	13
4.1.2	Възстановяване от NMB	14
4.2	Ефект на $MgSO_4$ върху следоперативното обезболяване	15
4.2.1	Интензитет на болката, оценен чрез vNRS (0-10)	15
4.2.2	Необходимост от следоперативно обезболяване	16
4.2.3	Време до първо поискване на обезболяване	19
4.3	Ефект на $MgSO_4$ върху PONV.....	20
4.4	Сравняване на измерваните параметри по полова принадлежност	21
4.5	Сравняване на измерваните параметри по възраст.....	23
4.6	Профил на безопасност	24
4.7	Обобщение на резултатите	24
5	ОБСЪЖДАНЕ	25

5.1	Въведение	25
5.2	Основни резултати	26
5.3	Мускулнорелаксиращите свойства на $MgSO_4$	26
5.3.1	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху дозата на рокурониума.....	26
5.3.2	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху възстановяването от NMB	27
5.4	$MgSO_4$ като ко-аналгетик	30
5.4.1	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху следоперативния интензитет на болката.....	30
5.4.2	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху следоперативните аналгетични нужди	32
5.4.3	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху времето до първо поискване на аналгезия	35
5.5	Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху PONV	37
5.6	Безопасност, нежелани ефекти и клинична управляемост	37
5.7	Допълнителни резултати	40
5.8	Ограничения на изследването.....	42
5.9	Заклучение на обсъждането	42
6	ИЗВОДИ	44
7	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	45
7.1	Научен принос.....	45
7.2	Насоки за бъдещи изследвания	46
8	ПРАКТИЧЕСКИ ПРЕПОРЪКИ	47
8.1	Препоръки за клиничната практика.....	47
8.2	Препоръки за дизайн на бъдещи проучвания	47
9	МОДЕЛ ЗА ИНТЕГРИРАНЕ НА $MgSO_4$ В МУЛТИМОДАЛНАТА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ.....	48
9.1	Концепция на модела.....	48
9.2	Алгоритъм за практическо приложение на модела.....	48
9.2.1	Предоперативна фаза	48
9.2.2	Интраоперативна фаза (централен компонент)	49
9.2.3	Постоперативна фаза (очаквани клинични ефекти и резултати)	49
10	ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ	52

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ASA – American Society of Anesthesiologists (Американско дружество на анестезиолозите)

BIS – Bispectral Index (биспектрален индекс)

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery (подобро възстановяване след хирургия)

GCP – Good Clinical Practice (добра клинична практика)

HR – Heart Rate (сърдечна честота)

ICU – Intensive Care Unit (интензивно отделение)

MAP – Mean Arterial Pressure (средно артериално налягане)

MgSO₄ – Magnesium Sulfate (магнезиев сулфат)

NIBP – Non-Invasive Blood Pressure

NMB – Neuromuscular Block (нервно-мускулен блок)

NMDA – N-Methyl-D-Aspartate (N-метил-D-аспартат)

NMT – Neuromuscular Transmission (нервно-мускулна трансмисия)

OFA – Opioid-Free Anesthesia (анестезия без опиоиди)

OSA – Opioid-Sparing Anesthesia (опиоид-щаща анестезия)

PONV – Postoperative Nausea and Vomiting (следоперативно гадене и повръщане)

PTC – Post-Tetanic Count (посттетаничен брой)

QoR-15 – Quality of Recovery 15-item questionnaire (въпросник за качество на възстановяване с 15 показателя)

RCT – Randomized Controlled Trial (рандомизирано контролирано проучване)

RI – Recovery Index (индекс на възстановяване)

SD – Standard Deviation (стандартно отклонение)

SpO₂ – Peripheral Capillary Oxygen Saturation (периферна сатурация на кислорода)

TOF – Train-of-Four (четиристимулна серия)

vNRS – Verbal Numerical Rating Scale (вербална нумерична рейтингова скала)

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Общата анестезия представлява медикаментозно индуцирано, реверзибилно състояние, характеризиращо се със загуба на съзнание, амнезия, аналгезия и мускулна релаксация при запазване на физиологичната стабилност на пациента. Мултимодалната обща анестезия, най-често използваната стратегия в съвременната анестезиологична практика, използва комбинация от различни агенти за достигане на оптимална дълбочина. Употребата на повече лекарствени средства в редуцирани дози увеличава желаните ефекти и минимизира страничните.

С нарастването на броя на ендоскопските и робот-асистираните интервенции се повишава необходимостта от дълбока мускулна релаксация, която осигурява по-добри оперативни условия, намалява интраабдоминалното и интраторакалното налягане, както и постоперативната болка, като по този начин редуцира периперативните усложнения. Това налага търсенето на адювантни средства, потенциращи ефекта на мускулните релаксанти без компромис в безопасността.

През последното десетилетие концепцията за периперативно обезболяване се промени поради множеството нежелани ефекти, свързани с честата и продължителна употреба на опиоиди. Това доведе до развитие на опиоид-спестяващи (OSA) и опиоид-свободни (OFA) мултимодални протоколи и насочи вниманието към адюванти, които потенцират ефектите на анестетиците и аналгетиците, редуцират дозите и ограничават нежеланите реакции.

Внедряването на ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) програмите допълнително утвърди мултимодалната аналгезия като централен

компонент на периоперативните грижи и стимулира използването на ко-аналгетици за намаляване на опиоидната консумация.

Магнезиевият сулфат (MgSO_4) е един от перспективните и достъпни фармакологични адюванти. Чрез блокиране на калциевите канали и антагонизъм на NMDA-рецепторите той потенцира действието на мускулните релаксанти и аналгетиците, удължава техния ефект и допринася за по-добър контрол на болката.

Особена клинична значимост има високата честота на магнезиев дефицит при хоспитализирани и критично болни пациенти, както и допълнителното изчерпване на магнезиевите депа в периоперативния период. Интраоперативното прилагане на MgSO_4 може в различна степен да коригира този дефицит и да окаже благоприятно влияние върху изхода от анестезията.

Въпреки широкия спектър от докладвани клинични ефекти и ниската цена, приложението на магнезия в анестезиологичната практика остава непоследователно и до голяма степен недооценено. Данните в литературата са разнопосочни относно оптималните дозови режими, показанията и безопасността, което обуславя необходимостта от допълнителни изследвания.

В заключение, магнезият се очертава като потенциално ценен, но все още недостатъчно утвърден компонент на съвременната мултимодална анестезия. Настоящата дисертация има за цел да извърши критичен анализ на наличните научни данни и да оцени мястото на магнезия като адювант в общата анестезия, с оглед подобряване на качеството и безопасността в периоперативния период.

2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1 Цел

Целта на настоящото изследване е да се оцени клиничната значимост и да се очертаят предимствата на MgSO_4 като фармакологичен адювант в общата мултимодална анестезия.

2.2 Задачи

За постигане на поставената цел бяха формулирани следните задачи:

1. Да се оцени влиянието на MgSO_4 върху невромускулната релаксация и дозовите нужди от недеполяризиращи мускулни релаксанти.
2. Да се анализира ефекта на MgSO_4 върху времето и характеристиките на възстановяване от нервномускулния блок.
3. Да се изследва ефекта 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).
5. Да се проследи профила 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.

3 МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Дизайн на проучването

Проведено е проспективно, рандомизирано, контролирано **клинично** проучване с цел оценка на ефекта на $MgSO_4$ като адювант към балансираната обща анестезия при лапароскопска хирургия, изискваща дълбок невромускулен блок (NMB).

3.2 Подбор на пациентите

Включени са пациенти на възраст ≥ 18 години, ASA физикален статус I–III, с планирана лапароскопска операция и необходимост от поддържане на дълбок NMB, подписали информирано съгласие.

Исключени са пациенти с невромускулни заболявания, прием на медикаменти с влияние върху мускулната активност, хипермагнезиемия (общ серумен $Mg > 1.05 \text{ mmol/L}$), проводни нарушения в приемната електрокардиограма (ЕКГ) или изразена брадикардия, бъбречна или чернодробна дисфункция, бременност, алергия към медикаментите от протокола, спешни оперативни интервенции и $ASA > III$.

3.3 Контингент, период и място на проучването

Проучването е проведено в Клиниката по Обща и Ендоскопска Хирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ в периода **юни 2020 – януари 2022 г.** Обхванати са **350 пациенти**, подложени на лапароскопски операции, изискващи дълбок NMB.

3.4 Разпределение на пациентите и изследваните групи

За целите на настоящето проучване пациентите бяха разпределени на случаен принцип в две основни групи (**Фигура 1**):

- **Група 1 – контролна** – $n = 173$ (49,4%) и

- **Група 2 – целева**, получаваща магнезий – n = 177 (50,6%).



Фигура 1. Честотно разпределение на изследвания контингент по групи на изследване

3.5 Изходни характеристики

Включените пациенти са 215 (61,4%) мъже и 135 (38,6%) жени, със средна възраст $55,47 \pm 16,07$ години (18–88 г.). Двете основни групи са **статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст**, което означава, че е спазена необходимата предпоставка за коректно сравнение по останалите показатели (Таблица 1).

Таблица 1. Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст и полова принадлежност

Показател	Контроли (n = 173)		Целева група (n = 177)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст (год.)	56,71	15,02	54,26	16,99	0,357
	n	%	n	%	
Пол					0,380
Мъже	102	59	113	63,8	
Жени	71	41	64	36,2	

3.6 Предоперативен период

Всички пациенти преминаваха стандартна анестезиологична консултация, включваща оценка на съпътстващите заболявания, лекарствената анамнеза и индивидуалните рискови фактори. Към рутинните лабораторни изследвания беше добавено определяне на общ и йонизиран серумен магнезий с цел предоперативна оценка на нивата му и изключване на хипермагнезиемия.

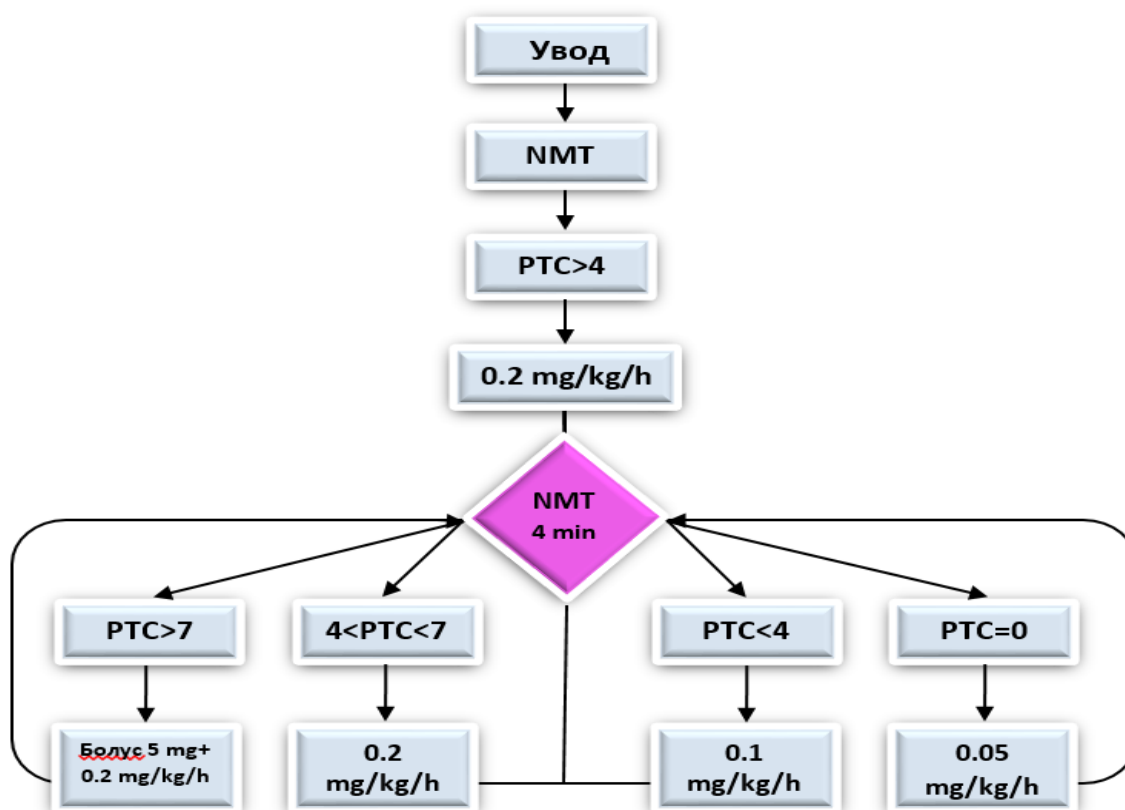
3.7 Интраоперативен период

Мониторингът включваше **ЕКГ**, **SpO₂**, **NIBP**, периферна и централна температура, **BIS** и количествена оценка на **NMT** (Neuromuscular Transmission).

Целева група: **MgSO₄ 50 mg/kg** в 100 ml NaCl 0,9% 10 min преди увода и инфузия **15 mg/kg/h** до края на пневмоперитонеума.

Увод: фентанил 1–1,5 µg/kg, пропофол 2–2,5 mg/kg, рокурониум 0,6 mg/kg. **Интубация при TOF = 0.**

Поддържане: севофлуран или десфлуран при **таргет BIS 40–60**;
Контрол на NMB: непрекъснат TOF мониторинг (на 30 s) и интермитентно PTC (на всеки 4 min след увода) чрез TOFscan® (акцелеромиография), със стимулация на n. ulnaris и регистрация от m. abductor pollicis. Дълбокият NMB е дефиниран като **TOF=0** и **PTC 1–7**. Контролът на NMB се осъществяваше по определен алгоритъм (Фигура 2).



Фигура 2. Алгоритъм за контрол на NMT

Интраоперативна аналгезия: фентанил (1-1,5 $\mu\text{g/kg}$) в увода и преди разреза; декскетопрофен и дексаметазон след увода; ацетаминофен и метамизол преди края на операцията. Допълнителен фентанил при повишение на MAP или HR > 20% от изходните стойности при BIS 40–60 и PTC < 7.

Антиеметична профилактика: дексаметазон след увода и метоклопрамид в края на оперативната интервенция.

Реверсиране: при необходимост – галантамин 0,2–0,4 mg/kg i.v. и атропин 0,01 mg/kg i.v. при умерен блок (**TOF count $\geq$ 2–4**), с повторна оценка преди допълнителна доза. **Екстубация при TOFR $\geq$ 0,9.**

Температурен контрол: при всички пациенти се използваха активни системи за поддържане на нормотермия с оглед ограничаване на

влиятието на хипотермията върху продължителността на NMB и върху надеждността на сравнителния анализ.

3.8 Следоперативен период

Регистрираха се: болков интензитет по **11-точковата вербална нумерична рейтингова скала (vNRS)** на **30-тата минута, 6-ти и 24-ти час**; време до първо поискване на аналгезия; използвани аналгетици до 24-ия час (по определен алгоритъм за контрол на болката); наличие на PONV до 24 часа; нежелани ефекти.

3.9 Измервани параметри

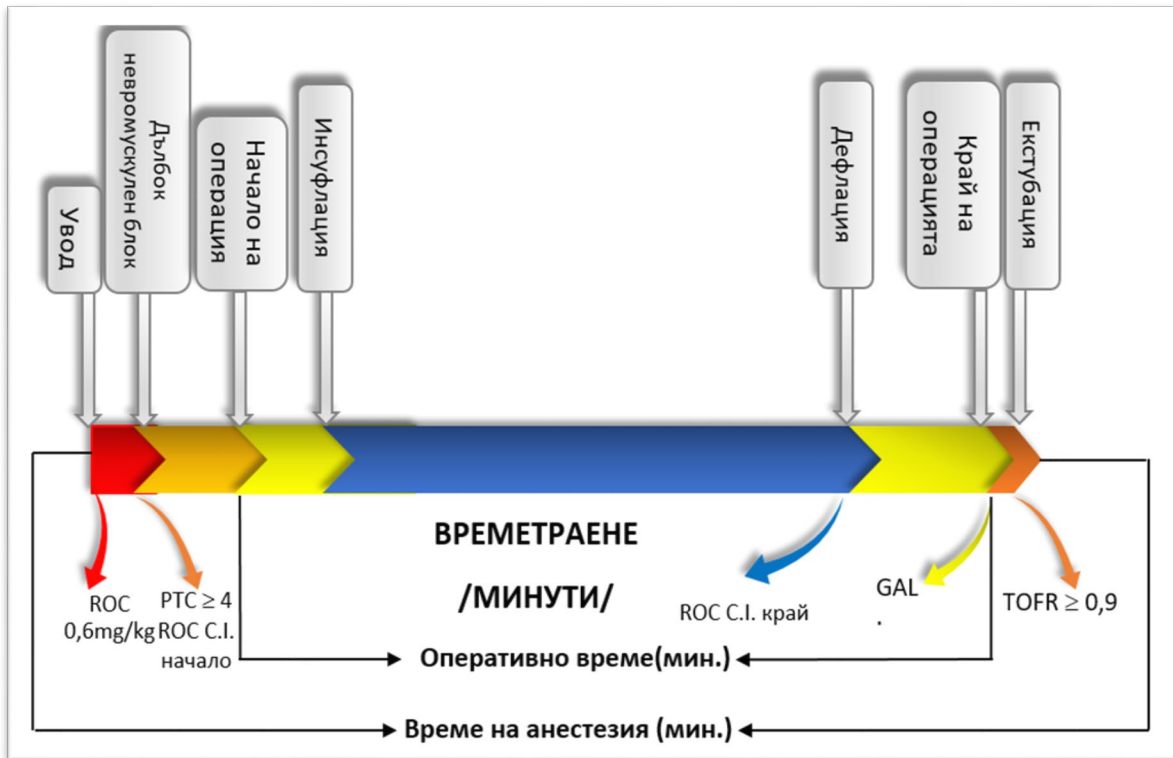
Основен параметър: средната доза рокурониум ($\mu\text{g/kg/min}$) за анестезиологично и оперативно време, необходима за поддържане на дълбок NMB (**Фигура 3**).

Вторични параметри: време за възстановяване от NMB; болков интензитет (vNRS); аналгетични нужди до 24-тия час; време до първо поискване на обезболяване; PONV; нежелани реакции.

В **унифициран протокол** се отразяваха демографски и клинични данни, серумни Mg нива (общ и йонизиран) пред- и следоперативно, общите приложени дози на рокурониум и MgSO_4 , анестезиологично и оперативно време, време за възстановяване от NMB – спонтанно или медикаментозно (доза галантамин), интензитет на болката на 30-тата минута, 6-ти и 24-ти час (vNRS), следоперативни аналгетични нужди до 24-тия час и използвани обезболяващи медикаменти съгласно алгоритъм за контрол на болката, време до първо поискване на аналгезия, наличие или липса на PONV в рамките на 24 часа, симптоми на хипермагнезиемия.

3.10 Етични съображения

Проучването е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки (2013) и принципите на Добрата клинична практика (GCP).



C.I. – continuous infusion (продължителна инфузия)

Фигура 3. Времева схема на анестезията и хирургичната интервенция

3.11 Използвани препоръки

Настоящото проучване е базирано на принципите на Добра клинична практика (Good Clinical Research Practice - **GCRP**) за фармакодинамични изследвания на нервномускулни блокери, формулирани в Копенхагенския консенсус (1996) и актуализирани на Стокхолмската конференция (2005) и в Женевската ревизия (2023)

3.12 Статистически методи

Данните са въведени и обработени с програмите IBM SPSS Statistics, версия 25.0, MedCalc, версия 19.6.3, и Microsoft Excel (Office 2021). Прието е ниво на значимост $p < 0,05$.

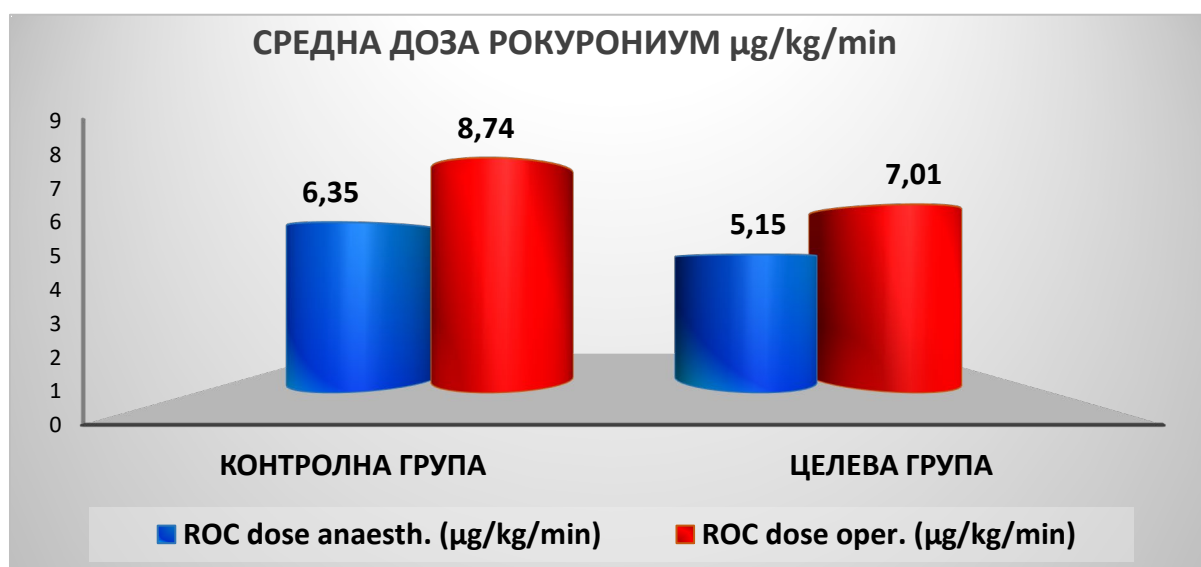
4 РЕЗУЛТАТИ

4.1 Оценка на ефекта на MgSO_4 върху невромускулната релаксация

4.1.1 Влияние на MgSO_4 върху необходимата доза рокурониум за поддържане на дълбок NMB

При всички пациенти се поддържаше дълбок NMB (TOF = 0; PTC 1–7) съгласно стандартизиран алгоритъм. Сравнителният анализ между контролната и целевата група показва, че приложението на MgSO_4 води до **статистически значимо намаляване на дозата рокурониум**, необходима за поддържане на дълбок NMB както за целия период на анестезията, така и за чистото оперативно време.

Средната доза рокурониум за анестезиологичното време е значимо по-ниска в целевата група спрямо контролната ($p < 0,001$), като аналогична зависимост се установява и за оперативното време ($p < 0,001$). По-високите средни стойности и по-широката вариабилност се наблюдават в контролната група (Таблица 2, Фигура 4).



Фигура 4. Средна доза рокурониум за анестезиологично и оперативно време по групи

Таблица 2. Сравнителен анализ на контролната и целевата група по показателите ROC dose anaesth. и ROC. dose oper.

Показател	Контролна група			Целева група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
ROC dose oper. ($\mu\text{g/kg/min}$)	173	8,74	3,99	177	7,01	2,88	<0,001
ROC dose anaesth. ($\mu\text{g/kg/min}$)	173	6,35	1,89	177	5,15	1,62	<0,001

4.1.2 Възстановяване от NMB

Бяха сравнени времената за спонтанно и медикаментозно (с галантамин) възстановяване от NMB както в рамките на всяка група, така и между контролната и целевата група.

Времето за спонтанно възстановяване от NMB беше по-продължително в магнезиевата група спрямо контролната ($p = 0,017$).

При медикаментозното антагонизиране с галантамин не се установи статистически значима разлика между двете групи ($p = 0,183$).

В рамките на всяка от изследваните групи не се установи статистически значима разлика между времената за спонтанно и медикаментозно възстановяване (Таблица 3, Фигура 5).



Фигура 5. Време за възстановяване от NMB (спонтанно и медикаментозно)

Таблица 3. Сравнителен анализ на времената за спонтанно и медикаментозно възстановяване от нервномускулния блок във всяка група, както и в целевата спрямо контролната

Показател	Група	Спонтанно възстановяване			Медикаментозно възстановяване			P
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Време за възстановяване от нервно-мускулния блок (min)	Контроли	78	41,63	21,74	95	39,65	16,37	0,706
	Целева	111	54,80	36,23	66	47,09	24,47	0,383
		P = 0,017			P = 0,183			

В обобщение, приложението на $MgSO_4$ доведе до умерено удължаване на спонтанното възстановяване от NMB, без да оказва статистически значимо влияние върху медикаментозното реверсиране с галантамин.

4.2 Ефект на $MgSO_4$ върху следоперативното обезболяване

4.2.1 Интензитет на болката, оценен чрез vNRS (0-10)

Интензитетът на следоперативната болка беше оценен чрез vNRS на **30-тата минута, 6-ия и 24-ия час** след оперативната интервенция. Анализът на резултатите показва **по-нисък интензитет на болката** при пациентите от целевата група в сравнение с контролната, особено в ранния следоперативен период.

От данните, представени в **Таблица 4** се установява, че:

На 30-тата минута след операцията болковият интензитет е статистически значимо по-нисък в целевата група в сравнение с контролната (**$p = 0,001$**).

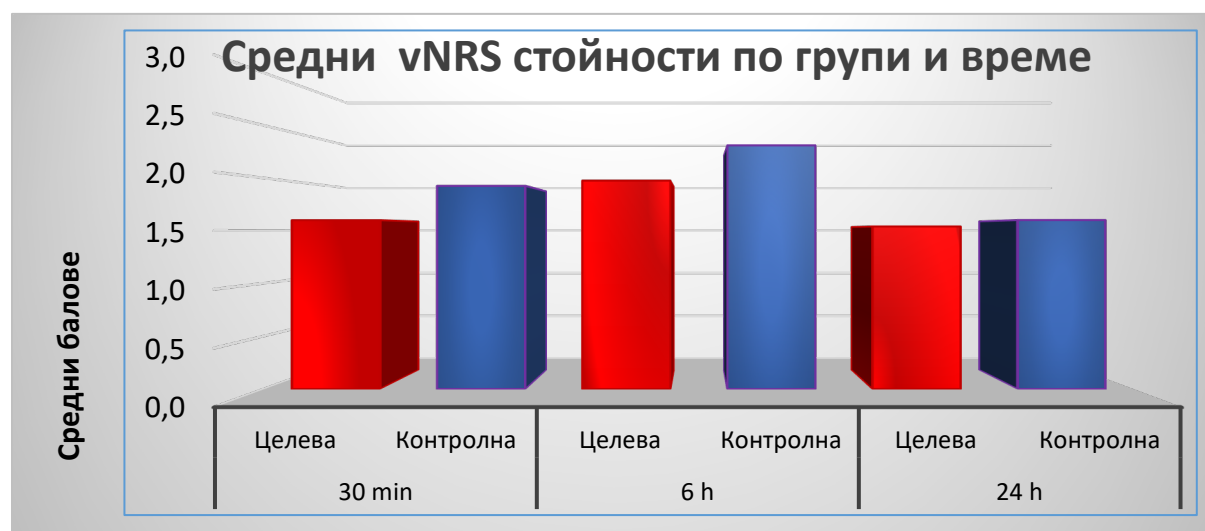
На 6-ия час също се наблюдава статистически сигнификантна разлика между двете групи, с по-ниски vNRS стойности при пациентите, получили $MgSO_4$ (**$p = 0,03$**).

На 24-ия час след интервенцията разликата между групите не достига статистическа значимост ($p = 0,4$), като и в двете се отчита нисък интензитет на болката

Тези резултати показват, че аналгетичният ефект на $MgSO_4$ е най-изразен в ранния следоперативен период, с намаляване на болковия интензитет през първите 6 часа (Фигура 6).

Таблица 4. Интензитет на следоперативната болка, измерен чрез vNRS

	NRS 30 мин (средно ± SD)	NRS 6 ч (средно ± SD)	NRS 24 ч (средно ± SD)
Целева група	1.60 ± 0.58	1.97 ± 1.20	1.54 ± 0.37
Контролна група	1.93 ± 1.21	2.31 ± 1.53	1.60 ± 0.70
	$p = 0,001$	$p = 0,03$	$p = 0,4$



Фигура 6. Средни vNRS стойности по групи и време

4.2.2 Необходимост от следоперативно обезболяване

Контролът на следоперативната болка се осъществяваше съгласно предварително дефиниран алгоритъм.

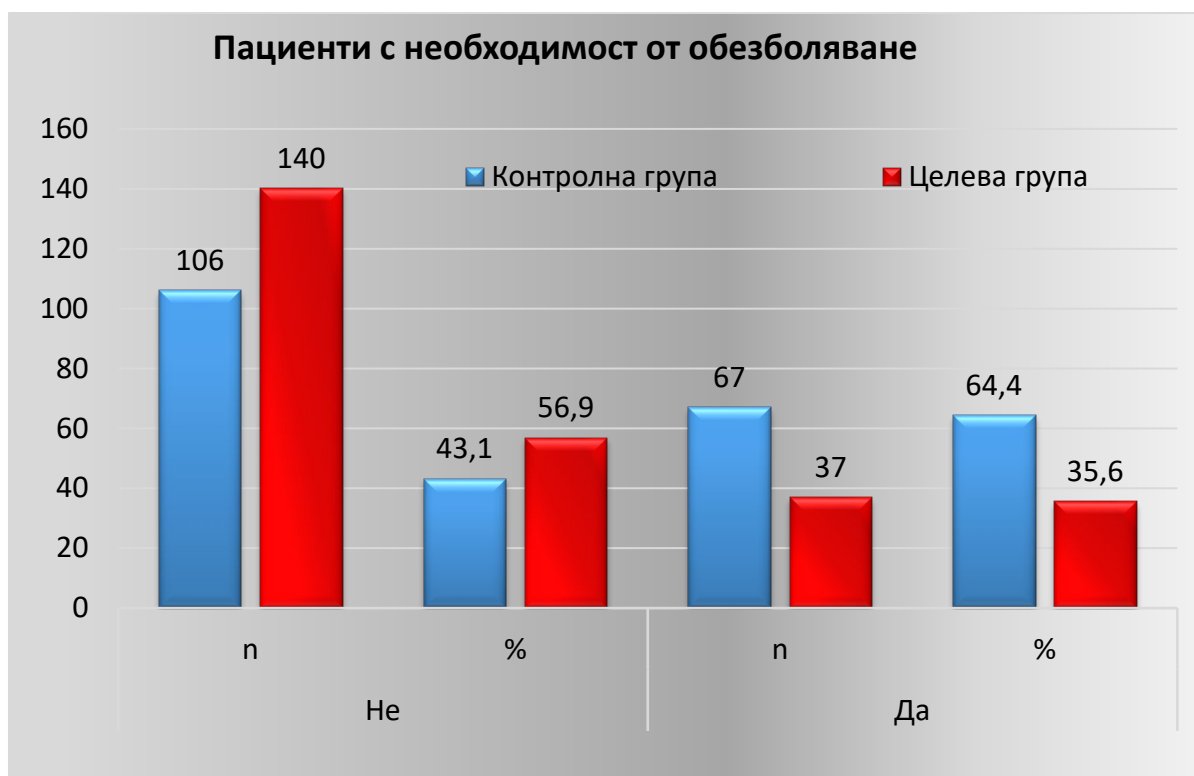
Анализът на резултатите показва, че необходимостта от следоперативно обезболяване е значително по-ниска при пациентите, получили $MgSO_4$, в сравнение с тези от контролната група. Само **35,6%** от пациентите в целевата група са имали нужда от допълнителна аналгезия, докато в контролната този дял достига **64,4%**, като разликата между двете групи е статистически значима ($p < 0,001$)(Таблица 5).

От данните, представени в **Таблица 5** и **Фигури 7 – 8** се установява, че:

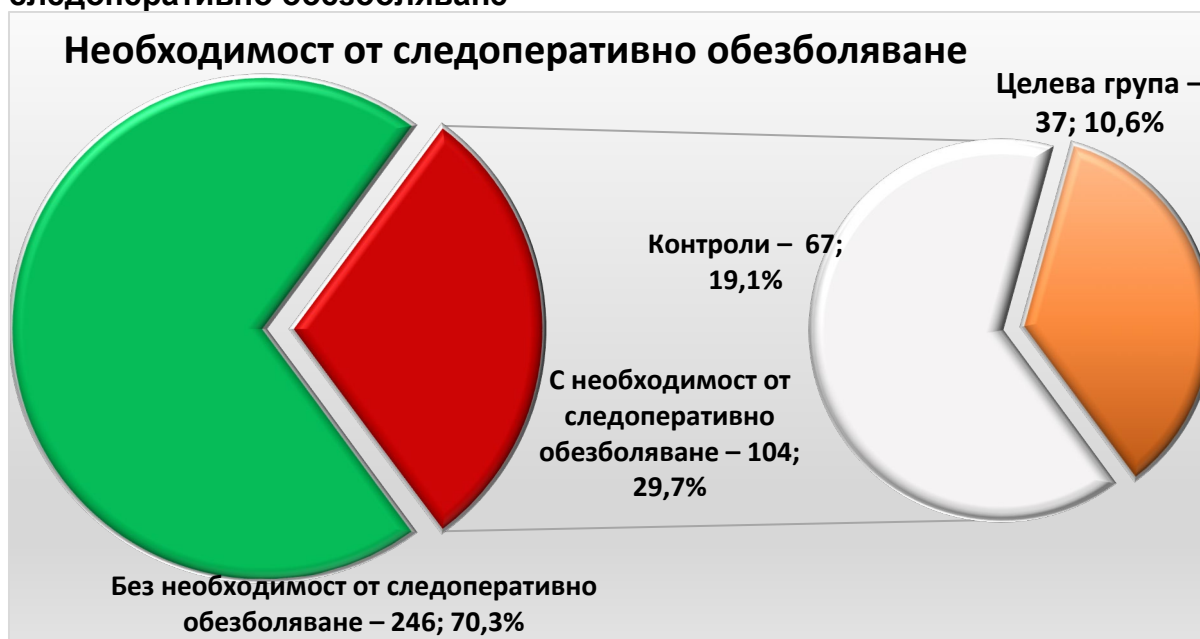
- При **104 пациенти (29,7%)** от общия изследван контингент е възникнала необходимост от следоперативно обезболяване;
- От тях **67 пациенти (19,1%)** са от контролната, а **37 (10,6%)** – от целевата група;
- Разликата между двете основни групи по този показател е статистически значима ($p < 0,001$);
- В контролната група се наблюдава значително по-висок дял пациенти с необходимост от следоперативно обезболяване, докато в целевата – преобладават пациентите, които не са имали нужда от допълнителна аналгезия.

Таблица 5. Сравнителен анализ на основните групи по необходимост от следоперативно обезболяване

Необходимост от следоперативно обезболяване					
Показател	Не		Да		$p < 0,001$
	n	%	n	%	
Контролна група	106	43,1	67	64,4	
Целева група	140	56,9	37	35,6	
Общо	246	100	104	100	



Фигура 7. Сравнителен анализ на основните групи по необходимост от следоперативно обезболяване



Фигура 8. Честотно разпределение на пациентите по необходимост от следоперативно обезболяване

Най-често използвания медикамент за следоперативно обезболяване е бил **метамизол** (n = 78; 21,7%), следван от **декскетопрофен/ибупрофен** (n = 69; 19,7%) и **трамадол** (n = 60;

17,1%). Статистически значима разлика между двете изследвани групи се установява единствено по отношение на приложението на **декскетопрофен/ибупрофен**, който е използван значително по-често при контролните пациенти ($p = 0,001$) (Таблица 6).

Таблица 6. Сравнителен анализ на изследваните групи по приложени медикаменти за следоперативно обезболяване

Медикаменти, използвани за следоперативно обезболяване	Контролна група		Целева група		P
	n	%	n	%	
Ацетаминофен	3	4,5	0	0	0,192
Декскетопрофен/Ибупрофен	52	77,6	17	45,9	0,001
Трамадол	35	52,2	25	67,6	0,130
Метамизол	49	73,1	27	73	0,991
Петидин	3	4,5	0	0	0,192

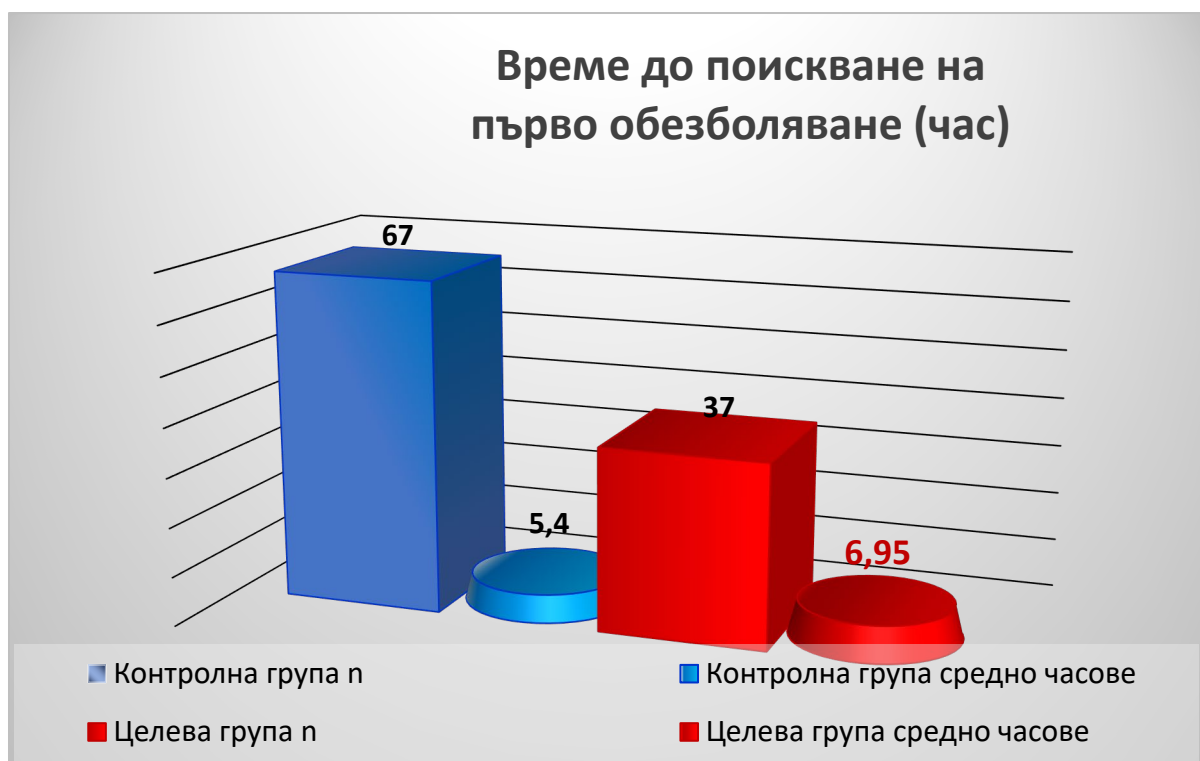
* При много от пациентите е прилагано повече от едно аналгетично средства

4.2.3 Време до първо поискване на обезболяване

Анализът на резултатите показва, че времето до първо поискване на следоперативно обезболяване е по-продължително при пациентите, получили $MgSO_4$, в сравнение с пациентите от контролната група, като разликата не достига стандартния праг за статистическа значимост. Наблюдава се обаче ясна тенденция към удължаване на периода без необходимост от аналгезия в Mg група (Таблица 7, Фигура 9).

Таблица 7. Сравнителен анализ на контролната и целевата група по времето до първо поискване на обезболяване

Показател	Контролна група			Целева група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Време до поискване на първото обезболяване (час)	67	5,40	4,07	37	6,95	4,66	0,098



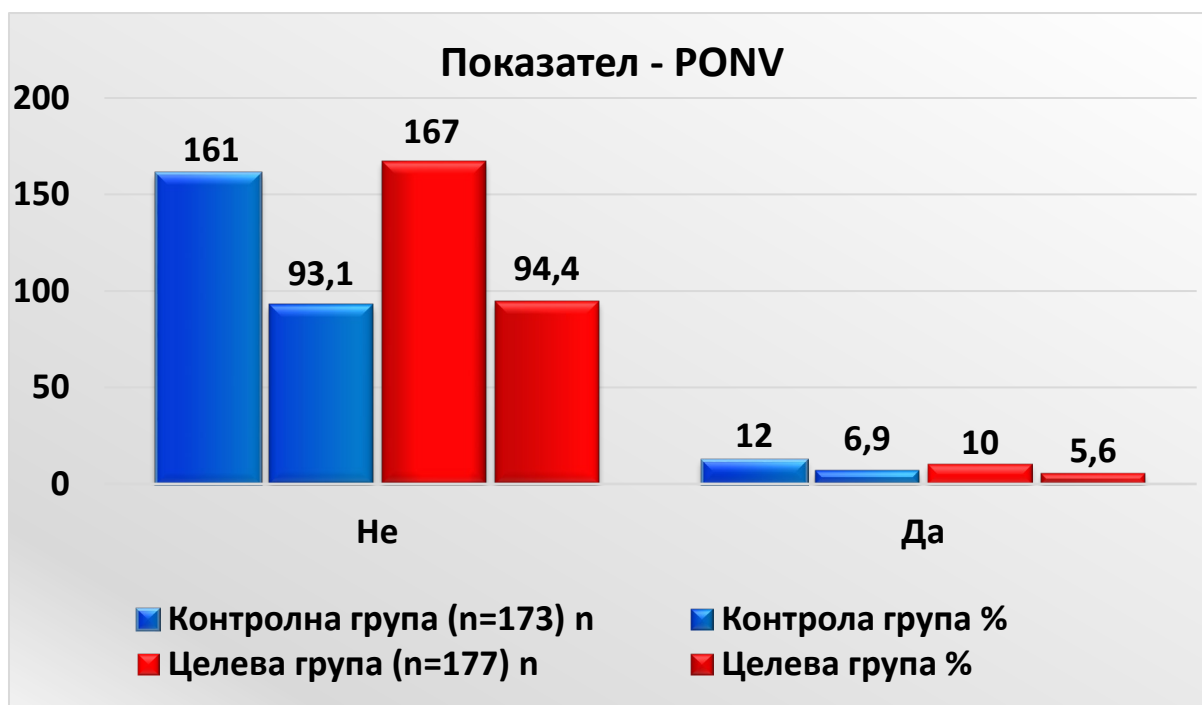
Фигура 9. Сравнителен анализ на контролната и целевата група по време до поискване на първо обезболяване

4.3 Ефект на $MgSO_4$ върху PONV

Честотата на PONV остава ниска и в двете групи, без статистически значима разлика ($p = 0,665$). Приложението на $MgSO_4$ **не води до редукция на PONV** при условията на рутинна антиеметична профилактика (Таблица 8, Фигура 10).

Таблица 8. Сравнителен анализ на изследваните групи по показателя PONV

Показател - PONV	Контролна група (n=173)		Целева група (n=177)		p
	n	%	n	%	
Не	161	93,1	167	94,4	0,665
Да	12	6,9	10	5,6	



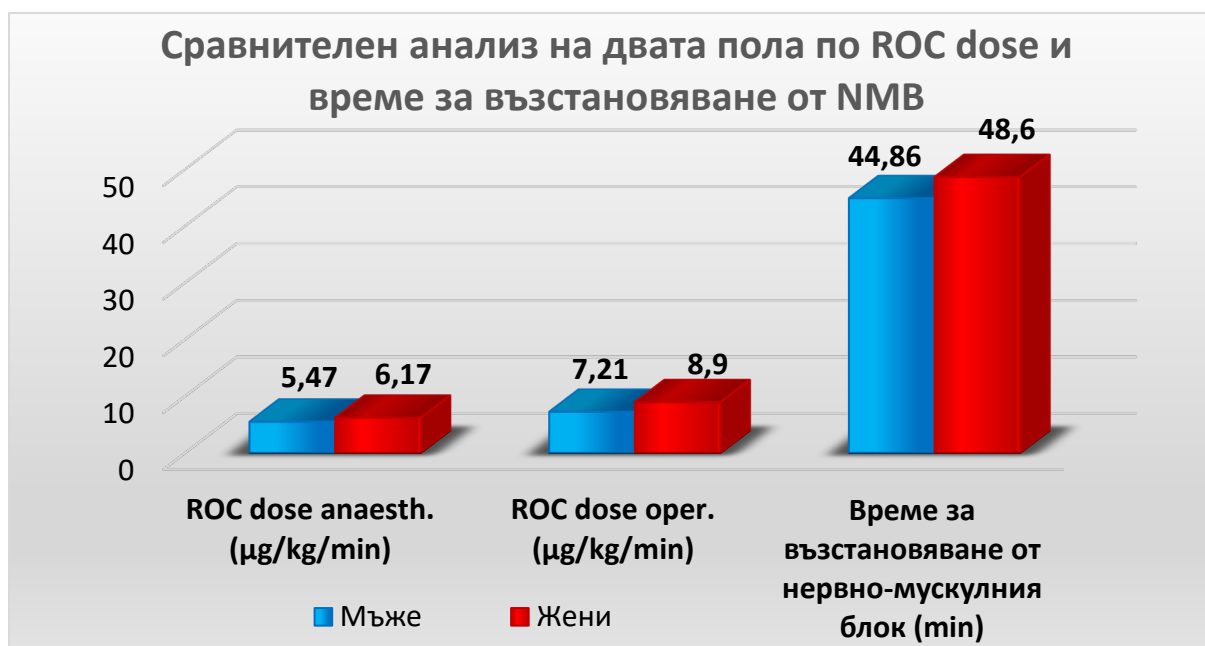
Фигура 10. Сравнителен анализ на изследваните групи по показателя PONV

4.4 Сравняване на измерваните параметри по полова принадлежност

При жените се установяват по-високи средни дози рокурониум, както и по-честа необходимост от следоперативно обезболяване. Не се установяват полови различия по отношение на PONV и времето за възстановяване от NMB (Таблицы 9-10, Фигури 11-12).

Таблица 9. Сравнителен анализ на пациентите от двата пола по показателите ROC dose anaesth., ROC dose oper. и време за възстановяване от NMB

Възстановяване от нервномускулния блок							
Показател	Мъже			Жени			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
ROC dose anaesth. ($\mu\text{g/kg/min}$)	215	5,47	1,73	135	6,17	1,97	0,001
ROC dose oper. ($\mu\text{g/kg/min}$)	215	7,21	3,04	135	8,90	4,10	<0,001
Време за възстановяване от NMB (min)	215	44,86	26,93	135	48,60	27,66	0,245

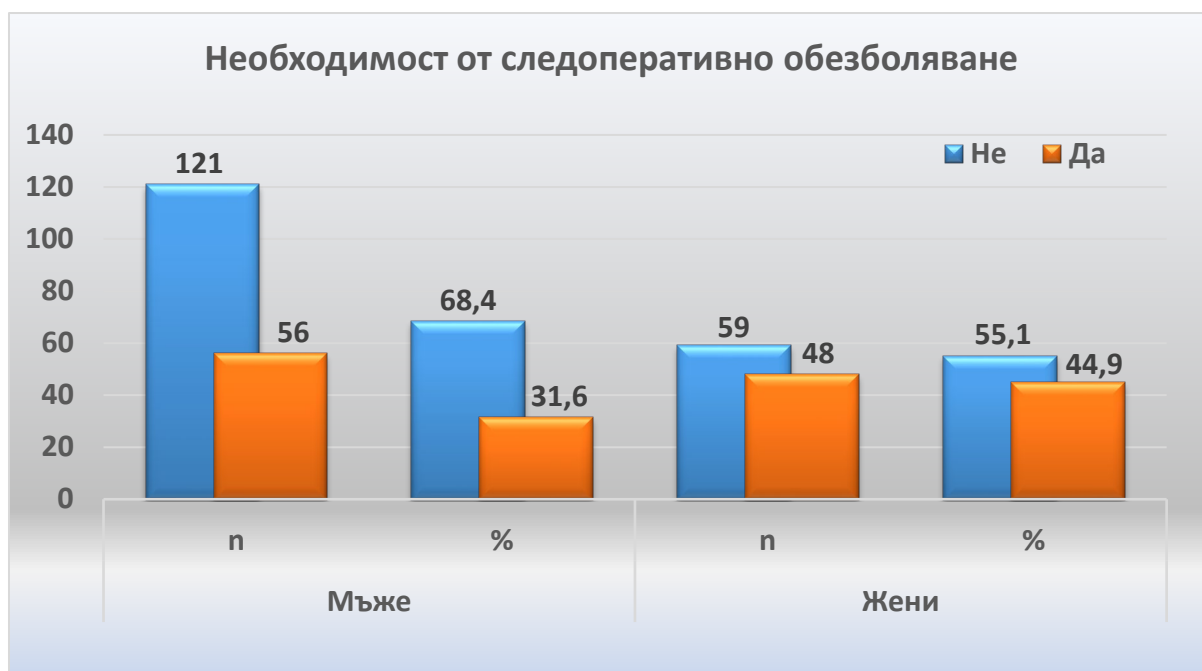


Фигура 11. Сравнителен анализ на пациентите от двата пола по показателите ROC dose anaesth., ROC. dose oper. и време за възстановяване от NMB

Таблица 10. Сравнителен анализ на двата пола по показателите PONV, необходимост от следоперативно обезболяване и приложени медикаменти

Показатели	Мъже		Жени		P
	n	%	n	%	
Следоперативно гадене и повръщане					0,505
Не	203	94,4	125	92,6	
Да	12	5,6	10	7,4	
Необходимост от следоперативно обезболяване					0,031
Не	121	68,4	59	55,1	
Да	56	31,6	48	44,9	
Медикаменти, използвани за следоперативно обезболяване					
Ацетаминофен	1	1,8	2	4,2	0,470
Декскетопрофен	33	58,9	36	75	0,085
Трамадол	32	57,1	28	58,3	0,902
Метамизол	40	71,4	36	75	0,681
Петидин	0	0	3	6,3	0,058

* при много от пациентите е прилагано повече от едно аналгетично средство



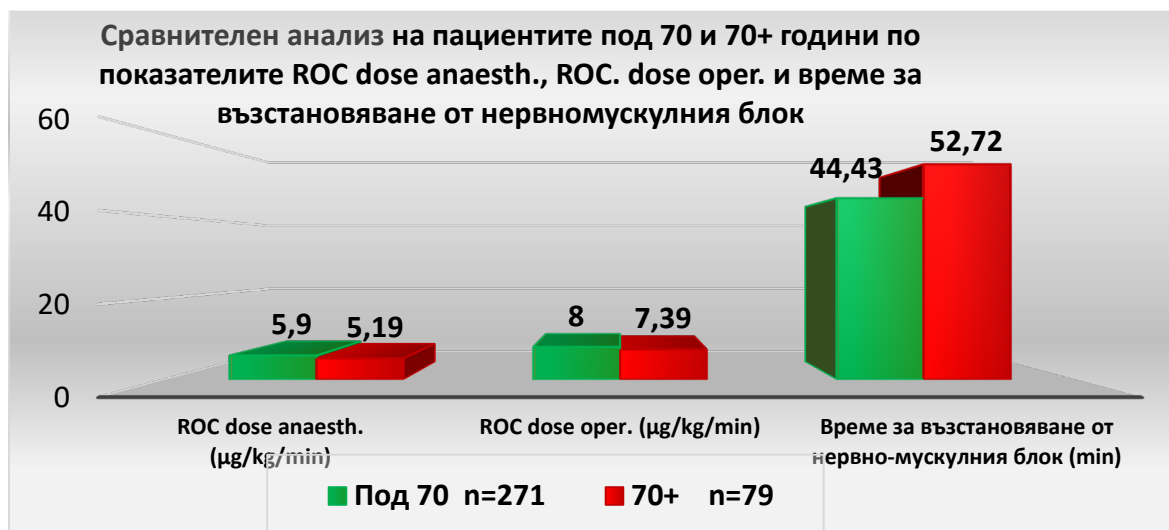
Фигура 12. Сравнителен анализ на двата пола по показателя необходимост от следоперативно обезболяване

4.5 Сравняване на измерваните параметри по възраст

Пациентите ≥ 70 години показват **по-продължително възстановяване от NMB**, докато по-младите пациенти изискват **повисоки дози рокурониум** за поддържане на дълбок NMB. По останалите показатели не се установяват значими разлики (Таблица 11, Фигура 13).

Таблица 11. Сравнителен анализ на пациентите под 70 и 70+ години по показателите ROC dose anaesth., ROC. dose oper. и време за възстановяване от нервномускулния блок

Показател	Възраст (години)						P
	Под 70			70+			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
ROC dose anaesth. (µg/kg/min)	271	5,90	1,88	79	5,19	1,65	0,003
ROC dose oper. (µg/kg/min)	271	8,00	3,50	79	7,39	3,82	0,071
Време за възстановяване от нервномускулния блок (min)	271	44,43	27,75	79	52,72	24,5	<0,001



Фигура 13. Сравнителен анализ на пациентите под 70 и 70+ години по показателите ROC dose anaesth., ROC. dose oper. и време за възстановяване от нервно-мускулния блок

4.6 Профил на безопасност

В рамките на настоящото изследване приложението на $MgSO_4$ беше свързано с **управляем профил на безопасност**, без регистриране на клинично значими нежелани лекарствени реакции. Не се установиха хемодинамични, респираторни или невромускулни усложнения, които да наложат промяна в анестезиологичния подход или допълнителни терапевтични интервенции.

4.7 Обобщение на резултатите

Интраоперативното прилагане на $MgSO_4$ доведе до значима **редукция на дозата рокурониум, по-добър контрол на следоперативната болка и намалена необходимост от аналгезия, при запазен профил на безопасност.**

Получените резултати очертават клинично значими ефекти от приложението на магнезиев сулфат и обосновават необходимостта от последващо обсъждане на тяхното значение в контекста на съществуващите научни данни и съвременната анестезиологична практика.

5 ОБСЪЖДАНЕ

5.1 Въведение

Обсъждането на резултатите от настоящото изследване е насочено към оценка на ефекта на MgSO_4 като фармакологичен адювант в контекста на мултимодалната обща анестезия и съвременните тенденции към опиоид-щадящи (OSA) и опиоид-свободни аналгетични режими (OFA).

Анализът на получените данни позволява да се разграничат няколко основни направления:

- Влиянието на MgSO_4 върху дозите и продължителността на действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти;
- Ролята на MgSO_4 в следоперативния болков контрол и редуцирането на аналгетичните нужди;
- Честотата на следоперативните нежелани ефекти при приложение на MgSO_4 .

Фармакологичните ефекти на MgSO_4 се обуславят от неговото действие като калциев антагонист и физиологичен NMDA-блокатор. Симпатиколитичното и мембранно стабилизиращото му действие допринасят за хемодинамична стабилност и по-благоприятно следоперативно възстановяване. На този физиологичен и фармакологичен фон се интерпретират и резултатите от проведеното изследване, които потвърждават ефективността на MgSO_4 като адювант в мултимодалната анестезия и ERAS протоколите. Съпоставянето им с данните от световната литература подпомага оценката на мястото на MgSO_4 в клиничната практика и неговото значение за анестезията и възстановяването.

5.2 Основни резултати

В Таблица 12 са дадени обобщените резултати от проведеното проучване.

Таблица 12. Обобщение на основните резултати: ефект на $MgSO_4$ спрямо контролната група

Показател	Контрола (mean $\pm$ SD)	$MgSO_4$ (mean $\pm$ SD)	Разлика	<i>p</i>
Доза рокурониум – анестезия, ($\mu g/kg/min$)	6.35 $\pm$ 1.89	5.15 $\pm$ 1.62	-18.9%	<0.001
Доза рокурониум – оперативно време, ($\mu g/kg/min$)	8.74 $\pm$ 3.99	7.01 $\pm$ 2.88	-19.8%	<0.001
Спонтанно възстановяване, (мин)	41.63 $\pm$ 21.74	54.80 $\pm$ 36.23	+13.17 мин	0.017
Възстановяване с галантамин, (мин)	39.65 $\pm$ 16.37	47.09 $\pm$ 24.47	+7.44 мин	0.183
PONV $\leq$ 24ч, %	6.9%	5.6%	-1.3 %	0.665
Пациенти с аналгезия $\leq$ 24ч, %	64.4%	35.6%	-28.8 %	<0.001

Не са наблюдавани клинично значими прояви на хипермагнезиемия или други сериозни нежелани реакции при използвания дозов режим на $MgSO_4$.

5.3 Мускулнорелаксиращите свойства на $MgSO_4$

5.3.1 Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху дозата на рокурониума

Резултати от настоящото проучване

Резултатите показват, че приложението на $MgSO_4$ води до статистически значимо намаляване на консумацията на рокурониум както по време на анестезията, така и в оперативния период. Разликите са статистически значими (**$p < 0,001$ за двата времеви интервала**) и отговарят на редукция от приблизително **19 – 20%**. Тези данни потвърждават изразения релаксант-спестяващ ефект на $MgSO_4$.

Данни от литературата

Резултатите от настоящото проучване са в съответствие с данните в световната литература (Таблица 13).

Таблица 13. Съпоставка на настоящите резултати с публикувани данни за ефекта на $MgSO_4$ върху дозовите нужди от мускулни релаксанти

Автори / година	Тип проучване	Приложение на $MgSO_4$	Изследван мускулен релаксант	Основен резултат	Намаление на дозовите нужди	Съпоставка с настоящото изследване
Fuchs-Buder и сътр., 1995	RCT	40 mg/kg болус	Векурониум	Намаление на ED_{50} и ED_{90}	$\approx 25\%$	Подобно на наблюдавания ефект ($\approx 20\%$)
Khafagy и сътр., 2007	RCT	50 mg/kg болус + 8 mg/kg/h инфузия	Векурониум	Значително по-ниска интраоперативна консумация	Неуточнено, значимо	Потвърждава дозо-спестяващия ефект
Нап и сътр., 2021	RCT	50 mg/kg болус + 15 mg/kg/h инфузия	Рокурониум	Намалена доза при робот-асистирана лапароскопска простатектомия	$\approx 20\%$	Напълно съвпада с резултатите от настоящото изследване

Повечето публикувани рандомизирани контролирани клинични проучвания (RCTs), изследващи миорелаксиращия ефект на $MgSO_4$, се фокусират върху началото и продължителността на NMB, както и върху условията за интубация. Данните за дозо-спестяващия ефект при дълбок NMB са ограничени, поради което настоящото проучване разширява наличните клинични наблюдения.

5.3.2 Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху възстановяването от NMB

Резултати от настоящото проучване

Резултатите показват, че спонтанното възстановяване е умерено удължено при пациентите, получили $MgSO_4$ спрямо контролната група ($p = 0,017$). Медикаментозното реверсиране с галантамин обаче не демонстрира статистически значима разлика между групите ($p = 0,183$). Това показва, че ефектът му е клинично управляем и

предвидим, особено при наличие на обективно количествено NMT-мониториране.

Данни от литературата

По отношение на времето за възстановяване от NMB, данните в литературата са противоречиви. Почти половината от анализираниите RCTs, изследващи този параметър, съобщават за удължена продължителност на реверсиране при приложение на $MgSO_4$.

Въпреки това, други автори **не установяват значими разлики между групите по отношение на времето и индексите на възстановяване (RI)**. Техните наблюдения са в пълно съответствие с резултатите от нашето проучване (**Таблица 14, Фигура 14**).

Таблица 14. Съпоставка на резултатите от настоящото изследване с публикувани данни за влиянието на магнезиевия сулфат върху възстановяването от NMB

Автори/ година	Тип проуч- ване	Основен резултат	Ефект върху времето на възстановя- ване	Съпоставка с настоящото изследване
James и сътр., 1991	RCT	Без разлика във времето на възстановяване	→ без промяна	☑
Fuchs-Buder и сътр., 1995	RCT	Удължено време на възстановяване при магнезиева група	↑ статистичес- ки значимо	✗
Fuchs-Buder и сътр., 1999	RCT	Забавено спонтанно и неостигмин-индуцирано възстановяване	↑ значимо	✗
Wu и сътр., 2009	RCT	Удължен период на възстановяване	↑ значимо	✗
Czarnetzki и сътр., 2010	RCT	$MgSO_4$ пролонгира времето до пълно възстановяване (73.2 vs 57.8 min; $p=0.003$)	↑ около 25%	✗
Rotava и сътр., 2013	RCT	Без съществен ефект върху времето на възстановяване	→ без промяна	☑
Нап и сътр., 2021	RCT	Без значима разлика в RI и TOF ≥ 0.9	→ без промяна	☑

Автори/ година	Тип проуч- ване	Основен резултат	Ефект върху времето на възстановя- ване	Съпоставка с настоящото изследване
Sun и сътр., 2021	Мета- анализ на RCTs	Няма значима промяна във времето за възстановяване	→ без промяна	☑
Fuchs-Buder, Schmartz и Plaud, 2025	Обзор	MgSO ₄ удължава клиничната продължителност на NMB и намалява ефективността на неостигмина (но не и на сугамадекса)	↑ умерено	✗

Бележка: TOF – train-of-four; RI – recovery index; NMT – Neuromuscular Transmission; ↑ – удължено; → – без промяна; ☑ пълно съвпадение ✗ липса на съвпадение



Фигура 14. Съпоставяне на данните от настоящото изследване с публикуваните научни данни относно ефекта на MgSO₄ върху възстановяването от NMB

Получените резултати в настоящото проучване установяват, че MgSO₄ потенцира мускулната релаксация и позволява редукция на дозите на недеполяризиращите мускулни релаксанти, без да компрометира качеството на блока, хирургичните условия или времето за медикаментозно реверсиране. Това подкрепя хипотезата, че MgSO₄ е надежден адювант за поддържане на стабилна и контролируема дълбочина на NMB.

5.4 MgSO₄ като ко-аналгетик

5.4.1 Оценка на ефекта на MgSO₄ върху следоперативния интензитет на болката

Резултати от настоящото проучване

Резултатите демонстрират, че пациентите, получили MgSO₄, имат **по-нисък интензитет на болката (vNRS)** в ранния следоперативен период в сравнение с контролната група. Средната оценка по vNRS на 30-тата минута и 6-ия час е значително понижена в целевата спрямо контролната група (съответно **$p = 0,001$** и **$p = 0,03$**), докато на 24-ия час не се установява статистически значима разлика ($p = 0,4$), като и в двете групи стойностите са ниски. Тези резултати са в съответствие с данните от редица клинични и мета-аналитични изследвания.

Данни от литературата

Повечето клинични изследвания съобщават за редукция на постоперативния интензитет на болката след интраоперативно приложение на MgSO₄.

Част от авторите не установяват в проучванията си статистически значим аналгетичен ефект на MgSO₄.

Таблица 15 и **Фигура 15** обобщават резултатите от ключови клинични проучвания и мета-анализи, като ясно се очертава тенденция за статистически значимо намаляване на следоперативната болка при пациенти, получили MgSO₄. Резултатите от настоящото изследване напълно съвпадат с тази закономерност, особено през първите 6 следоперативни часа, което потвърждава **ранния аналгетичен ефект на магнезия**.

Таблица 15. Клинични и мета-аналитични изследвания за ефекта на MgSO₄ върху постоперативната болка и съпоставка с резултатите от настоящото проучване

Автор / година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на MgSO ₄)	p	Съпоставимост с настоящото изследване
Wilder-Smith CH и сътр., 1997	RCT	Не доказва аналгетичен ефект	>0.05	✗
Koinig H и сътр., 1998	RCT	По-ниски VAS балове през първите 4 ч.	<0.05	✓
Schulz-Stübner S и сътр., 2001	RCT	Тренд към по-ниска болка, без сигнификантност	>0.05	□
Levaux Ch и сътр., 2003	RCT	Намалени VAS балове до 24 ч.	<0.05	✓
Bhatia A и сътр., 2003	RCT	Без разлика между групите	>0.05	✗
Cizmeci P и сътр., 2007	RCT	Значително по-ниски vNRS стойности в Mg група	<0.05	✓
Oguzhan N и сътр., 2008	RCT	По-ниски VAS стойности в Mg групата до 24 ч.	<0.05	✓
Benhaj Amor M и сътр., 2008	RCT	По-ниски VAS балове в Mg група	<0.05	✓
Ryu JH и сътр., 2008	RCT	По-ниска болка в покой и при движение до 48 ч.	<0.05	✓
Kaya S и сътр., 2009	RCT	Най-ниски болкови балове на 15–30 мин, VAS до 24 ч.	<0.01	□
Hwang JY и сътр., 2010	RCT	Намалени болкови балове до 48 ч.	<0.05	✓
Olgun B и сътр., 2012	RCT	Значително по-ниски VAS балове	<0.05	✓
Murphy JD и сътр., 2013	Мета-анализ (22 RCTs)	Намалени болкови балове 4–6 ч., без разлика на 24 ч.	<0.05	✓
Kahraman F и сътр., 2014	RCT (спинална анест.)	По-ниски VAS след хистеректомия	<0.01	✓
Frassanito L и сътр., 2015	RCT	Неустановен ефект върху болката	>0.05	✗
Haryalchi K и сътр., 2017	RCT	По-ниски балове на 6 и 24 ч. след хистеректомия	<0.001	✓
Toker MK и сътр., 2018	RCT	Значително по-ниски VAS балове	<0.05	✓
Tsaousi G и сътр., 2020	RCT	Намалени VAS балове във всички времеви точки (пик 4 ч.)	<0.01	✓
Gao PF и сътр., 2020	RCT	Намалена болка в първите 4 ч.	<0.05	✓
Ng KT и сътр., 2020	Мета-анализ (51 RCTs)	Липса на сигнификантна разлика до 24 ч.	>0.05	□
Choi GJ и сътр., 2021	Umbrella review + TSA	MgSO ₄ значимо намалява болката до 24 ч.	<0.001	✓
Hatice Akbudak I и сътр., 2023	RCT	По-ниски vNRS на 2, 4, 8, 12 ч.	<0.01	✓
Avci Y и сътр., 2024	Мета-анализ (31 RCTs)	Намалена болка до 6 и 24 ч.	<0.001	✓
Salevitz D и сътр., 2024	Ретроспективен обзор	Липса на статистически значим ефект	>0.05	✗

Автор / година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на MgSO ₄)	p	Съпоставимост с настоящото изследване
Хи Н и сътр., 2024	RCT	По-високи QoR-15 балове (по-добро възстановяване)	<0.05	☐
Wu E-B и сътр., 2025	Мета-анализ (22 RCTs)	Значимо по-ниски болкови балове и по-малка хипералгезия	<0.0001	☒
Beck F и сътр., 2025	RCT	Не показва разлика в постоперативната болка	>0.05	☒

Забележка: VAS – визуално-аналогова скала; vNRS – вербална числова рейтингова скала; QoR-15 – Quality of Recovery-15; TSA – Trial Sequential Analysis

☒ пълно съвпадение ☐ частично съвпадение ☒ липса на съвпадение



Фигура 15. Съпоставяне на литературни данни и резултатите от настоящото проучване относно ефекта на MgSO₄ върху следоперативната болка

5.4.2 Оценка на ефекта на MgSO₄ върху следоперативните аналгетични нужди

Резултати от настоящото проучване

В настоящото изследване е оценен ефектът на MgSO₄ върху общите аналгетични нужди (вкл. на опиоиди) в постоперативния период.

Установява се, че делът на пациентите, изискали обезболяване до 24-тия час, е значително по-нисък в Mg-група спрямо контролната (35,6% срещу 64,4%; $p < 0,001$). Аналгезията е осъществявана по предварително определен алгоритъм, базиран на стойностите (балови интервали) на vNRS за болка.

Данни от литературата

По-голямата част от анализираниите RCTs и мета-анализи изследват постоперативната консумация на един опиоиден агент (най-често морфин), а не нуждата от аналгезия като цяло. Повечето данни от литературата демонстрират ясно изразено редуциране на следоперативната опиоидна консумация след приложение на $MgSO_4$.

Не всички проучвания обаче установяват статистически значимо редуциране на аналгетичните нужди след приложение на магнезий.

В обобщение, данните от настоящото изследване са в съответствие с по-голямата част от публикуваните проучвания, потвърждавайки аналгетик-спестяващия ефект на $MgSO_4$ (Таблица 16, Фигура 16).

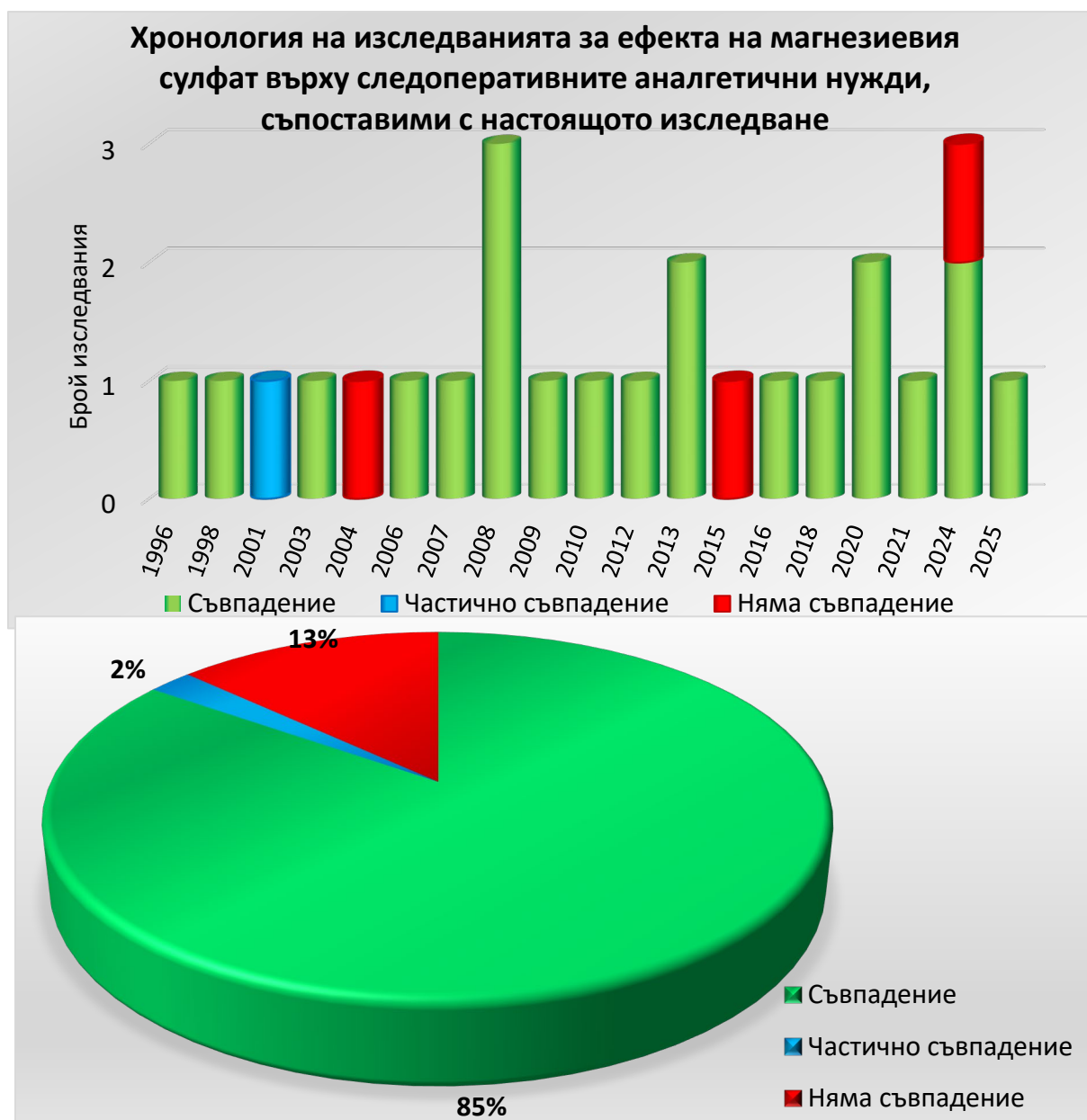
Таблица 16. Ефект на $MgSO_4$ върху следоперативните аналгетични нужди според публикувани изследвания и съпоставка с резултатите от настоящото проучване

Автор и година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на $MgSO$)	p	Съпоставимост с настоящото изследване
Tramer и сътр., 1996	RCT	↓ консумация на морфин с ~30% за 48 ч.	<0.05	☑
Koinig и сътр., 1998	RCT	↓ интра- и постоперативни аналгетични нужди	<0.05	☑
Schulz-Stübner и сътр., 2001	RCT	Тренд към ↓ аналгетични нужди, но NS	>0.05	☐
Levaux и сътр., 2003	RCT	↓ постоперативна опиоидна консумация за 24 ч.	<0.05	☑
Bhatia и сътр., 2004	RCT	Без разлика в морфиновите нужди след холецистектомия	>0.05	✗

Автор и година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на MgSO)	p	Съпоставимост с настоящото изследване
Tauzin-Fin и сътр., 2006	RCT	↓ трамадол след радикална простатектомия	<0.05	✓
Khafagy и сътр., 2007	RCT	↓ фентанилова консумация (50 мг/кг болус + 8 мг/кг/ч инфузия)	<0.05	✓
Oguzhan и сътр., 2008	RCT	↓ употреба на наркотични аналгетици	<0.05	✓
Benhaj Amor и сътр., 2008	RCT	↓ консумация на морфин в Mg-групата	<0.05	✓
Ryu и сътр., 2008	RCT	↓ обща аналгетична консумация и треперене	<0.05	✓
Kaya и сътр., 2009	RCT	↓ нужди от морфин при ремифентанилова аналгезия	<0.01	✓
Hwang и сътр., 2010	RCT	↓ морфин и кеторолак след спинална анестезия	<0.05	✓
Olgun и сътр., 2012	RCT	↓ пропофол, десфлуран и морфин	<0.05	✓
Kumar и сътр., 2013	RCT	↓ постоперативен морфин	<0.05	✓
Murphy и сътр., 2013	мета-анализ	↓ морфин до 6 ч, без разлика след 24 ч	<0.05	✓
Frassanito и сътр., 2015	RCT	Без ефект върху следоперативната аналгезия	>0.05	✗
Gucyetmez и сътр., 2016	RCT	↓ трамадол при чернодробни трансплантации	<0.05	✓
Haryalchi и сътр., 2018	RCT	↓ опиоидна консумация при хистеректомия	<0.05	✓
Tsaousi и сътр., 2020	RCT	↓ аналгетици (морфинови еквиваленти) – пик на 4 ч.	<0.05	✓
Ng и сътр., 2020	мета-анализ	↓ морфинова консумация в Mg-група	<0.001	✓
Choi и сътр., 2021	umbrella review + TSA	↓ обща следоперативна консумация на аналгетици	<0.001	✓
Ху и сътр., 2024	RCT	↓ употреба на PCA фентанил и аналгетици след ТКА	<0.05	✓
Salevitz и сътр., 2024	Ретроспективен обзор	Без разлика в ММЕ при RARP	>0.05	✗
Avcı и сътр., 2024	мета-анализ	↓ ММЕ в ранен и късен постоп. период	<0.001	✓
Wu E-B и сътр., 2025	мета-анализ	↓ нужди от аналгетици (24 ч)	<0.0001	✓

Забележка: ММЕ – морфинови милиграм еквиваленти; PCA – пациент-контролирана аналгезия; ТКА – тотална колянна артропластика; RARP – робот-асистирана радикална простатектомия; NS – без сигнификантност

✓ пълно съвпадение □ частично съвпадение ✗ липса на съвпадение



Фигура 16. $MgSO_4$ и следоперативните аналгетични нужди – сравнение с литературата

5.4.3 Оценка на ефекта на $MgSO_4$ върху времето до първо поискване на аналгезия

Резултати от настоящото изследване

В проведеното проучване е наблюдавана тенденция към удължаване на времето до първо поискване на аналгезия в Mg-групата спрямо контролната ($p = 0,098$), но разликата не достига статистическа значимост.

Данни от литературата

Повечето RCTs и мета-анализи, изследващи този показател, потвърждават, че приложението на MgSO_4 удължава времето до първо поискване на аналгезия в постоперативния период (**Таблица 17**). Резултатите от настоящото изследване показват сходна тенденция, макар разликата между основните групи да не е статистически значима. Това може да се дължи на по-ниските оценки за болка и ефективната базова мултимодална аналгезия, която ограничава нуждата от ранно допълнително обезболяване.

Таблица 17. Клинични и мета-аналитични изследвания за ефекта на магнезиевия сулфат върху времето до първо поискване на аналгезия и съпоставка с резултатите от настоящото проучване

Автор / година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на MgSO_4)	<i>p</i>	Съпоставимост с настоящото изследване
Benhaj Amor M и сътр., 2008	RCT	Времето до първо поискване на морфин е значително пролонгирано	<0.05	✓
Kumar M и сътр., 2013	RCT	По-дълго време до първо поискване на аналгезия в Mg група	<0.05	✓
Gucyetmez B и сътр., 2016	RCT	Времето до първа необходимост от трамадол е значително по-дълго	<0.001	✓
Tsaousi G и сътр., 2020	RCT	MgSO_4 удължава времето до първо поискване на аналгезия след ламинектомия	<0.01	✓
Ng KT и сътр., 2020	Мета-анализ (51 RCTs)	Времето до първо поискване на аналгезия е по-продължително при пациенти, получили MgSO_4	<0.001	✓
Choi GJ и сътр., 2021	Umbrella Review + TSA	MgSO_4 пролонгира времето до първо поискване на аналгезия	<0.001	✓
Hatice Akbudak I и сътр., 2023	RCT	По-ниска честота на „rescue“ аналгезия през първите 2 ч.	<0.01	✓
Xu H и сътр., 2024	RCT	Удължен интервал до първо обезболяване след ТКА	<0.05	✓
Avci Y и сътр., 2024	Мета-анализ (31 RCTs)	Значително удължен период до първо обезболяване в Mg група	0.005	✓

✓ пълно съвпадение

5.5 Оценка на ефекта на MgSO₄ върху PONV

Резултати от настоящото изследване

Според настоящото изследване честотата на PONV до 24-тия следоперативен час е ниска и сравнима между двете групи: 6,9% в контролната срещу 5,6% в магнезиевата ($p = 0,665$). Тези резултати са отчетени на фона на стандартизирана **антиеметична профилактика с дексаметазон и метоклопрамид, както и на ограничена употреба на опиоиди**. Следователно, MgSO₄ не оказва статистически значим ефект върху честотата на PONV, което показва, че приложението му е неутрално по отношение на този показател.

Данни от литературата

Според повечето публикувани RCTs и мета-анализи приложението на MgSO₄ не оказва съществено влияние върху честотата на PONV. (Таблица 18, Фигура 17)

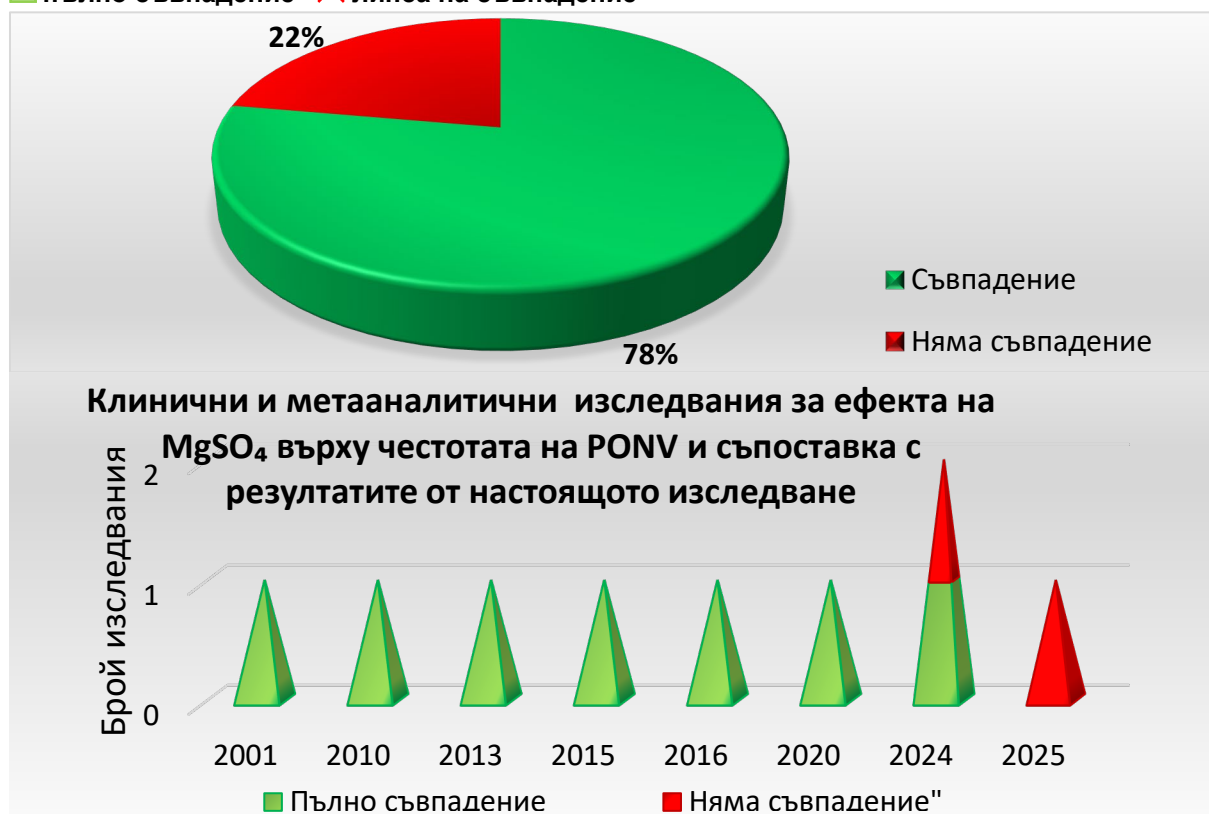
5.6 Безопасност, нежелани ефекти и клинична управляемост

В настоящото изследване безопасността на MgSO₄ е оценена многопосочно – чрез анализ на пред- и следоперативните нива на общия и йонизирания магнезий, системно проследяване на потенциални признаци на хипермагнезиемия (световъртеж, обърканост, респираторна депресия, генерализирана слабост, брадикардия/AV-блок, хипотония и др.), оценка на възстановяването от NMB и регистриране на случаите на PONV.

Таблица 18. Клинични и мета-аналитични изследвания за ефекта на $MgSO_4$ върху PONV и съпоставка с резултатите от настоящото изследване

Автор / година	Тип изследване	Основен резултат (ефект на $MgSO_4$ върху PONV)	p	Съпостави мост с настоящото изследване
Schulz-Stübner S и сътр., 2001	RCT	По-малко случаи на PONV в Mg групата, но без статистическа значимост	>0.05	✓
Hwang JY и сътр., 2010	RCT	Без значима разлика между групите	>0.05	✓
Murphy JD и сътр., 2013	Мета-анализ (22 RCTs)	Липса на статистически значим ефект върху PONV	>0.05	✓
Frassanito L и сътр., 2015	RCT	Не се установява разлика в честотата на PONV	>0.05	✓
Sousa AM и сътр., 2016	RCT	Подобна честота на PONV в двете групи	>0.05	✓
Ng KT и сътр., 2020	Мета-анализ (51 RCTs)	Не се установява статистически значима разлика	>0.05	✓
Xu H и сътр., 2024	RCT	Значително по-ниска честота на PONV в Mg групата	<0.05	✗
Avcı Y и сътр., 2024	Мета-анализ (31 RCTs)	Не се отчита разлика в честотата на PONV	>0.05	✓
Wu E-B и сътр., 2025	Мета-анализ (22 RCTs)	$MgSO_4$ намалява честотата на PONV	<0.001	✗

✓ пълно съвпадение ✗ липса на съвпадение



Фигура 17. Ефект на $MgSO_4$ върху честотата на PONV: сравнение с клинични и мета-аналитични данни

Посредством TOF/PTC-ориентирано дозиране, навременно прекратяване на инфузията след дефлация на пневмоперитонеума и рутинно медикаментозно реверсиране при нужда, не са регистрирани случаи на резидуален NMB.

На фона на унифицирана антиеметична профилактика и ограничена употреба на опиоиди, честотата на PONV е ниска и без статистически значима разлика между групите.

Не се наблюдавани неблагоприятни хемодинамични ефекти или клинично значими прояви на хипермагнезиемия в Mg-групата.

Анализът на литературните данни показва, че при използваните дозови режими (**30–50 mg/kg болус и 8–20 mg/kg/h инфузия**) не се установява съществена разлика в честотата и профила на нежеланите ефекти между групите (**Таблица 19**).

Ключов аспект при приложението на $MgSO_4$ като анестезиологичен адювант е неговият **благоприятен профил на безопасност**. Макар магнезият да е медикамент с широк терапевтичен индекс, неговата интраоперативна употреба изисква внимание поради потенциални дозозависими ефекти върху сърдечно-съдовата, дихателната и нервномускулната система.

Таблица 19. Клинични изследвания за безопасността и нежеланите ефекти на $MgSO_4$ и съпоставка с резултатите от настоящото изследване

Автор / година	Тип изследване	Дозов режим	Основни резултати относно безопасността и нежеланите ефекти
Fuchs-Buder T и сътр., 1995	RCT	50 mg/kg болус	Единични случаи на топли вълни; без хемодинамични промени
Seyhan TO и сътр., 2006	RCT	40 mg/kg болус + 10 mg/kg/h инфузия	По-дълго възстановяване и лека хипотония; без сериозни усложнения
Khafagy HF и сътр., 2007	RCT	50 mg/kg болус + 8 mg/kg/h инфузия	Леко удължено възстановяване; хемодинамична стабилност

Автор / година	Тип изследване	Дозов режим	Основни резултати относно безопасността и нежеланите ефекти
Olgun B и сътр., 2012	RCT	50 mg/kg болус + 15 mg/kg/h инфузия	По-ниски Aldrete балове и повече интубирани пациенти в Mg групата
Kim MH и сътр., 2012	RCT	30 mg/kg болус + 8 mg/kg/h	Изолирани случаи на топли вълни и лек световъртеж
Toker MK и сътр., 2018	RCT	40 mg/kg болус + 10 mg/kg/h	Без разлика в броя на случаите на “будност” при анестезия за sectio caesarea
Gao PF и сътр., 2020	RCT	30 mg/kg болус + 10 mg/kg/h	Сходна честота на хипотензия без брадикардия
Hung KC и сътр., 2024	RCT	50 mg/kg болус + 20 mg/kg/h	По-дълъг престой в PACU; без сериозни усложнения
Paul G и сътр., 2025	RCT	40 mg/kg болус + 8 mg/kg/h	Болка на мястото на инжектиране; единичен случай на брадикардия
Настоящо изследване	RCT	50 mg/kg болус + 15 mg/kg/h инфузия	Без клинично значими прояви на хипермагнезиемия, без хемодинамични ефекти, ниска честота на PONV, без остатъчна релаксация

5.7 Допълнителни резултати

Въз основа на регистрираните данни бяха изведени следните допълнителни резултати:

Хипомагнезиемия (йонизиран магнезий $< 0,45 \text{ mmol/L}$) е наблюдавана при **над 50%** от пациентите (в литературата – 7 до 11% при хоспитализирани пациенти до 65% при пациенти в ICU).

Значителният дял (~ 20%) на онкологични пациенти в изследвания контингент вероятно допринася за този резултат, тъй като злокачествените заболявания често са асоциирани с **малнутриция, хронично възпаление, гастроинтестинални нарушения и предходна системна противотуморна терапия** – всички известни рискови фактори за развитие на магнезиев дефицит. Допълнителен принос има и предоперативната чревна подготовка, която може да доведе до загуба на електролити. Не е за подценяване и делът на

пациентите със сърдечно-съдови заболявания, получаващи хронична диуретична терапия, която е добре познат фактор за хипомагнезиемия.

Съпоставянето на изследваните параметри по **полова принадлежност** показва статистически значими различия между групите по два показателя – средна доза рокурониум и необходимост от следоперативно обезболяване. **Средната стойност на дозата рокурониум за определено анестезиологично и оперативно време е по-висока при жените ($p < 0,001$), а нуждата от следоперативна аналгезия се среща по-често също при тях ($p < 0,031$).** Наблюдаваните различия между мъжете и жените могат да се обяснят с **полово обусловени фармакокинетични и 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.

Съпоставянето на изследваните параметри **по възраст** ($< \text{и} \geq 70$ години) установява статистически значими различия единствено по дозата на рокурониум за периода на анестезията и времето за възстановяване от NMB. **Първият показател е по-висок при пациентите под 70 години ($p = 0,003$), а вторият – при по-възрастните ($p < 0,001$).** Установените възрастови различия са в очаквано съответствие с данните от световната литература за възрастово обусловени промени във фармакодинамиката и фармакокинетиката на недеполяризиращите миорелаксанти, (Han J и сътр., 2021).

5.8 Ограничения на изследването

Настоящото изследване има няколко ограничения, които следва да се вземат предвид при интерпретацията на резултатите:

- **Едноцентров дизайн.**
- **Размер на извадката.** Проучването включва 350 пациенти – този размер остава ограничен за по-задълбочени подгрупови анализи (например според вида лапароскопска интервенция или наличието на съпътстващи заболявания). Освен това не позволява откриване на редки нежелани събития.
- **Хетерогенност на хирургичните интервенции.**
- **Проследяване само в ранния следоперативен период.**
- **Унифицираната антиеметична профилактика с дексаметазон и метоклопрамид може да е редуцирала потенциалните различия между групите по отношение на честотата на PONV.**

Анализът на силните и слабите страни на дизайна позволява формулирането на конкретни методологични препоръки, насочени към повишаване на качеството и надеждността на бъдещите RCTs.

5.9 Заключение на обсъждането

Настоящото проучване демонстрира, че приложението на MgSO_4 като фармакологичен адювант в мултимодалната анестезия е свързано с редица потенциални ползи, приложими в съвременната клинична практика. Анализът на данните показва, че MgSO_4 редуцира дозовите нужди от рокурониум при поддържане на дълбок NMB, без компромис в хирургичните условия и без клинично значимо удължаване на медикаментозното възстановяване. Допълнително, приложението на магнезий подобрява ранния постоперативен болков

контрол, удължава времето до първа аналгезия и намалява статистически значимо следоперативните аналгетични нужди, при отсъствие на влияние върху честотата на PONV и на сериозни нежелани ефекти.

Въпреки ограниченията на проучването, данните ясно показват, че MgSO_4 е безопасен, достъпен и икономически ефективен адювант, който подобрява качеството на периперативната грижа. Неговото интегриране в мултимодални протоколи може да допринесе за по-ефективно управление на невромускулната релаксация, по-добър болков контрол и повишена безопасност на пациентите.

В обобщение, настоящото проучване допълва наличните клинични данни относно многопосочните ефекти MgSO_4 , неговата безопасност и потенциала му за оптимизация на периперативното поведение.

6 ИЗВОДИ

Резултатите от настоящото проучване потвърждават клиничната приложимост на MgSO_4 като фармакологичен адювант в мултимодалната анестезия.

- **Миорелаксант-спестяващ ефект:**

Добавянето на MgSO_4 води до сигнификантна редукция на дозовите нужди от рокурониум при поддържане на дълбок NMB, без компромис в качеството на релаксацията и хирургичните условия.

- **Предсказуемо възстановяване:**

MgSO_4 умерено удължава времето за спонтанно възстановяване, но не повлиява медикаментозното реверсиране на NMB. При стриктно NMT – мониториране и своевременно антагонизиране ефектът е напълно управляем и клинично безопасен.

- **Обезболяващ и аналгетик-спестяващ ефект:**

Приложението на MgSO_4 подобрява ранния постоперативен болков контрол, удължава времето до първо поискване на аналгезия и намалява общите аналгетични нужди.

- **Добър профил на безопасност:**

Не се установяват клинично значими прояви на хипермагнезиемия или други нежелани ефекти при използвания дозов режим.

- **Неутрален ефект спрямо PONV:**

MgSO_4 не оказва съществено влияние върху честотата на следоперативното гадене и повръщане.

- **Икономическа ефективност:**

Благодарение на ниската си цена и потенциала да редуцира консумацията на други медикаменти, MgSO_4 представлява икономически обоснован избор дори в условия на ограничени ресурси.

7 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на MgSO_4 като съпътстващ агент в общата анестезия подпомага оптимизацията на нервномускулната релаксация, подобрява постоперативния комфорт и намалява аналгетичната консумация — ефекти, които са в пълно съответствие с принципите на ERAS за подобро възстановяване, по-ниска честота на усложнения и съкратен болничен престой. В този контекст MgSO_4 се утвърждава като физиологично целесъобразен и клинично значим компонент на съвременната мултимодална анестезия.

Въпреки установените предимства, употребата на MgSO_4 остава ограничена в ежедневната практика. Повишаването на информираността относно неговите ползи може да подобри интра- и следоперативни резултати чрез благоприятното му въздействие върху мускулната релаксация, аналгезията, сърдечния ритъм, хемодинамиката и респираторната функция. Прилагането му би стимулирало и по-широкото използване на количествен NMT мониторинг, което от своя страна позволява по-прецизно дозиране на мускулните релаксанти, по-бързо възстановяване и намален риск от резидуален NMB и свързаните с него усложнения.

7.1 Научен принос

- Настоящото изследване представлява първо по рода си проучване в национален мащаб върху приложението на MgSO_4 като адювант в анестезията, с фокус върху неговите миорелаксанти и аналгетични свойства.
- Представени са данни за потенциала на MgSO_4 да намалява дозовите нужди от мускулни релаксанти и аналгетици при запазен профил на безопасност – резултат с пряко значение за оптимизиране на анестезиологичната практика.

- Методологичен принос е въвеждането и утвърждаването на обективно NMT – мониториране като стандартен подход за оценка и проследяване на NMB.
- Разработена е унифицирана алгоритмична рамка, интегрираща NMT-мониториране, контрол на интраоперативния NMB, стандартизирана аналгезия и антиеметична профилактика, която може да послужи като основа за бъдещи клинични проучвания.

7.2 Насоки за бъдещи изследвания

Приоритетни научни направления за бъдещи изследвания, произтичащи от настоящите резултати:

- Провеждане на многоцентрови проучвания с по-голям брой участници и адаптивен дизайн, който да минимизира противоречията в литературата и да позволи идентифициране на редки нежелани реакции.
- Необходими са изследвания с удължено проследяване, включващо оценка на хроничната болка и качеството на живот.
- Подразделянето на хирургични подтипове според вида и сложността на интервенцията би увеличило надеждността на резултатите.
- В бъдещи проучвания се препоръчва използването на комбинирани скали като QoR-15 (Quality of Recovery 15-item questionnaire) за по-цялостна оценка на качеството на възстановяване.

Данните от настоящото проучване могат да послужат като основа за оптимизиране на клиничните протоколи и за бъдещи изследвания, насочени към по-прецизно дефиниране на ролята на $MgSO_4$ в периперативното управление.

8 ПРАКТИЧЕСКИ ПРЕПОРЪКИ

Въз основа на резултатите от настоящото проучване MgSO_4 може да бъде препоръчан като ефективен адювант за оптимизиране на периперативното поведение.

8.1 Препоръки за клиничната практика

- Включване на MgSO_4 в анестезиологичните протоколи при лапароскопска и робот-асистирана хирургия с цел намаляване на консумацията на миорелаксанти и аналгетици и постигане на по-ефективен и стабилен NMB.
- Интегриране на MgSO_4 в мултимодалната аналгезия, съгласно принципите на ERAS, в комбинация с НСПВС, ацетаминофен, дексаметазон и други неопиоидни аналгетици.
- Прилагане на рутинен количествен NMT – мониторинг за повишаване на безопасността и намаляване на риска от остатъчна релаксация.

8.2 Препоръки за дизайн на бъдещи проучвания

- Стандартизиране на методологията – използване на унифицирани протоколи за аналгезия, антиеметична профилактика и невромускулна релаксация, които позволяват сравнимост между различни центрове.
- Количествен NMT мониторинг като стандарт – задължителен инструмент за точно проследяване на TOF/PTC и за ясно разграничаване на ефектите на адювантите върху NMB.
- Избор на крайни точки с директно клинично значение и включване на комбинирани скали (напр. QoR-15) за цялостна оценка на качеството на възстановяване.

9 МОДЕЛ ЗА ИНТЕГРИРАНЕ НА MgSO_4 В МУЛТИМОДАЛНАТА ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ

С цел синтезиране на получените резултати и улесняване на тяхното практическо приложение беше разработен концептуален модел за интегриране на MgSO_4 в съвременната мултимодална анестезия и аналгезия (Фигура 18).

9.1 Концепция на модела

MgSO_4 се интегрира като **фармакологичен адювант** в рамките на ERAS-ориентираната мултимодална обща анестезия, с едновременно действие върху три ключови компонента на периперативната грижа:

- Невромускулната релаксация (поддържане на дълбок NMB);
- Аналгезията (аналгетик-спестяващ ефект);
- Възстановяването и безопасността (клинично управляем профил).

Задължителен компонент на предложения модел е рутинното количествено мониториране на NMT, което осигурява предсказуемост и безопасност при потенциране на нервномускулния блок.

9.2 Алгоритъм за практическо приложение на модела

9.2.1 Предоперативна фаза

- **Скрининг и оценка на риска** – възраст ≥ 70 години, онкологично заболяване, коморбидност, оценка на електролитния статус (вкл. серумни нива на магнезий при възможност).
- **Планиране на анестезиологичната стратегия** – ERAS-ориентирана мултимодална аналгезия в комбинация с

планирано поддържане на дълбок NMB при лапароскопска и робот-асистирана хирургия.

9.2.2 Интраоперативна фаза (централен компонент)

- **Прилагане на $MgSO_4$ като фармакологичен адювант** съгласно използвания дозов режим.
- **Поддържане на дълбок NMB под количествен NMT контрол** – TOF/PTC-ориентирано титриране на миорелаксанта.

Очакван ефект: приблизително **20% редукция** на дозовите нужди от миорелаксант за периода на анестезията и оперативното време.

- **Мултимодална аналгезия в рамките на ERAS** – НСПВС, ацетаминофен, дексаметазон, метамизол и други неопиоидни аналгетици; при селектирани пациенти – адюванти като лидокаин, кетамин и др.
- **Контрол на клиничната управляемост** – предвидимо удължаване на спонтанното възстановяване от NMB, компенсирано чрез количествено NMT и своевременно медикаментозно реверсиране при необходимост.

9.2.3 Постоперативна фаза (очаквани клинични ефекти и резултати)

- **Болков контрол:** по-ниски болкови оценки в ранния следоперативен период;
- **Аналгетични нужди:** значимо по-малък дял пациенти с нужда от аналгезия до 24-тия час;
- **Време до първо поискване на аналгезия:** тенденция към удължаване;

- **PONV:** неутрален ефект при стандартна антиеметична профилактика;
- **Безопасност:** клинично управляем профил при използвания дозов режим.



Фигура 18. Концептуален модел за интегриране на MgSO₄ като фармакологичен адювант в ERAS-ориентирана мултимодална обща анестезия.

*NS – not significant (без статистическа значимост)

Предложеният модел представлява концептуална и алгоритмична рамка за интегриране на MgSO₄ и не цели въвеждането на фиксирани

дозови схеми, а подпомага индивидуализираното клинично приложение.

Настоящият труд утвърждава магнезия като клинично обоснован и практически приложим адювант в мултимодалната анестезия, разширявайки възможностите за по-безопасна и ефективна периперативна грижа.

10 ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ

Публикации:

С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова Магnezий – ключов адювант за пестене на миорелаксанти? // *Анестезиология и интензивно лечение*, 2025;52(3):3–7.

Kosseva S, Habilov S, Milushev S, Kerim K, Davidova G. Magnesium as an adjuvant in perioperative analgesia: data from randomised trials and meta-analyses. *Bulgarian Society of Medical Sciences Journal* 2025;@:e144938. doi: 10.3897/bsms.1.144938.

Kosseva S *, Habilov S, Milushev S, Kerim K, Gabriela Davidova. Clinical Application of the Muscle-Relaxant Effects of Magnesium in Anaesthesia: Data from Randomized Trials and Meta-Analysis. *Anesthesiology and Pain Medicine* DOI: 10.20944/preprints 202602.0123.v1

С. Косева. Магnezий – ключов играч за пестене по време на криза и не само? *Спешна медицина*, 2025; книжка 3 – 4.

Доклад:

С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова „Магnezий – ключов играч за пестене по време на криза и не само?“ 23-ти конгрес по Анестезиология и Интензивно лечение, Бургас, 2024.