
Editorial

Pre-emptive analgesia: what does it mean to the clinical anaesthetist?

John P. Penning MD FRCPC

In the current issue of the Journal, Hanlon *et al.*¹ have published their results of a randomized, double blind, controlled study showing that the timing of administration of piroxicam 20 mg *po* affected postoperative analgesia after diagnostic laparoscopy. Patients receiving piroxicam two hours before induction of anaesthesia had less pain upon arrival in the recovery ward and required less analgesics than the groups that received the piroxicam at the time of induction of general anaesthesia or one hour postoperatively.

The issue of pre-emptive analgesia has been extensively reviewed by numerous expert authors in several journals.²⁻⁹ One goal of modern anaesthesia is to ensure that patients having surgery awake from anaesthesia with excellent pain control and to maintain this control throughout the period of convalescence. We aim to prevent, rather than treat severe postoperative pain. Administering analgesics before the patient emerges from general anaesthesia may result in an "acceptable" comfort level for the patient in the early postoperative period. This would be considered preventative analgesia. The implications of pre-emptive analgesia extend considerably beyond this. In the practice of pre-emptive analgesia we attempt to diminish acute pain pharmacologically by analgesic treatment prior to the surgical trauma. Thereby we inhibit the noxious stimuli induced changes in peripheral and central nervous system function that may act to increase and extend postoperative pain. Since the "memory" of acute pain is prevented, the duration of the analgesic benefits derived from pre-emptively administered drugs should outlast their usual pharmacological duration of action. The benefits should be measurable in terms of reduced pain scores, longer time to first request for analgesia after surgery and, importantly, an overall decrease in the amount of analgesics required.

In 1913, the principles of pre-emptive analgesia were

hypothesized by Crile, a surgeon who studied shock and exhaustion after surgery.¹⁰ He proposed that patient outcome after surgery could be improved by blocking harmful stimuli from reaching the brain. However, widespread interest in this area awaited the neurophysiological studies of Woolf and others who developed the scientific foundation upon which the practice of pre-emptive analgesia is based.

Peripheral tissue injury results in modification of nociceptive processing at both the peripheral and central nervous system levels. Tissue trauma results in the liberation of many inflammatory mediators that increase the sensitivity of the transduction mechanisms of primary afferent sensory terminals.¹¹ The net effect is an increase in the afferent nociceptive signals transmitted from the peripheral to the central nervous system: the state of peripheral sensitization.

Repeated activation of second order nociceptive afferents located in the dorsal horn produces an expansion of the size of the neuron's receptive field, an increase in the magnitude and duration of the response to supra-threshold stimuli ("wind-up") and a reduction in threshold.^{12,13} The net effect is an increase in nociceptive input to the higher CNS centres for any given peripheral stimulus, in effect, an "amplifier" between signal receptor and pain perception centres in the brain. This is the state of central sensitization.

The basic studies of neuronal electrophysiology, neurotransmitter release, NMDA receptor binding, etc. that establish the basis for the process of peripheral and central sensitization are supported by several behavioural pain studies in animals. However, there are several questions of their importance in the day to day clinical care of surgical patients. What roles do the processes of peripheral and central sensitization play in acute postoperative pain? Does the effect differ between somatic and visceral pain? How important is the initial afferent nociceptive barrage, occurring with surgery, relative to the ongoing nociceptive stimuli from the wound? Which approach to pre-emptive analgesia is best? The options include local anaesthetic infiltration,

Department of Anaesthesia, Ottawa Civic Hospital, University of Ottawa.

regional block, neuraxial block, NSAIDs, opioids, and NMDA receptor antagonists. What is the dose:response for each drug class in terms of its ability to suppress the processes of peripheral and central sensitization? With so many unanswered questions, it is not surprising that clinical investigations, attempting to assess the merits of pre-emptive analgesia have yielded mixed results.

Many studies have shown that analgesic administration prior to surgery is better than placebo control. However, to demonstrate a truly pre-emptive benefit, the clinical trial must be carefully designed so that the group receiving the analgesic intervention administered before surgery is matched with a control group receiving the same analgesic intervention immediately after surgery.

While it may be argued that small doses of opioid appear to provide more benefit when administered pre-emptively, large doses of opioid may dampen or reverse central sensitization. Wilson *et al.*¹⁴ did not find any difference in postoperative pain in patients having abdominal hysterectomy who received 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of intravenous alfentanil either at induction or one minute after skin incision.

Pryle *et al.*¹⁵ demonstrated no difference in postoperative pain when abdominal hysterectomy patients were given epidural anaesthesia with 15 ml bupivacaine 0.5% before induction of general anaesthesia compared with a similar group receiving the epidural bupivacaine at the end of surgery prior to emergence from anaesthesia. Dahl *et al.*¹⁶ reported similar results when they studied the effect of continuous epidural analgesia with bupivacaine and morphine, initiated before or after colonic surgery, in a double-blind, randomized study. Thus, the pre-emptive aspect may not be critical when postoperative epidural analgesia with bupivacaine is employed.

There is strong support for the benefits of preoperative NSAIDs compared with placebo controls but very few studies have examined combined pre- and postoperative NSAID compared with post-operative NSAID alone. One such study, by Murphy and Medley,¹⁷ compared indomethacin administered before thoracotomy and after completion of surgery. Equivalent excellent postoperative analgesia was observed in both groups and the use of *iv* opioids postoperatively was similar.

Malmberg and Yaksh purport that NSAIDs function as analgesics in pain models in which there is a spinally mediated hyperalgesic state evoked by a protracted barrage from nociceptive afferents. They have shown in a model where thermal hyperalgesia is induced by the spinal administration of NMDA, AMPA or substance P, that, in contrast to several receptor antagonists, NSAIDs displayed a comparable antagonist effect on thermal hyperalgesia whether administered before or after sever-

al agents known to induce hyperalgesia.¹⁸ This may explain why NSAIDs are observed to be such useful analgesic adjuncts, especially when acute pain is difficult to control with the use of opioid alone. The NSAIDs may be better able to "break-down" central sensitization once it is established than opioids used in postoperative doses.

In summary, the importance of pre-emptive administration of analgesics before surgical trauma is not defined. Clearly, the ongoing afferent barrage from the wound in the postoperative period may be sufficient to induce severe acute pain, as in the patient whose spinal anaesthetic has worn off after total knee arthroplasty.

The anaesthetist should strive to prevent acute postoperative pain in the surgical patient. It makes sense to ensure that adequate opioids are active before severe surgical stimulation in the patient during inhalational general anaesthesia, since inhalational anaesthesia does not protect against central sensitization.¹⁹ The risks vs benefits of NSAIDs administered pre-emptively require individual case assessment. They are probably useful in laparoscopic tubal ligation. However, they may not be justified in the carotid endarterectomy patient in whom wound haematoma may lead to life threatening airway obstruction. Epidural catheters are usually placed in the awake patient prior to induction of general anaesthesia when a combined technique is planned. It is logical to provide the potential benefits of pre-emptive analgesia and establish the block before surgical incision. Again, this is just good anaesthesia practice.

The future will undoubtedly shed more light on the complex issues pertaining to the concept of pre-emptive analgesia. Well designed clinical trials are needed.

Que signifie l'analgésic préventive?

Dans ce numéro du Journal, Hanlon *et al.*¹ publient les résultats d'une étude contrôlée, aléatoire et en double aveugle qui révèle que la chronologie de l'administration de 20 mg de piroxicam *per os* influence la qualité de l'analgésie postopératoire après une laparoscopie diagnostique. Les patientes qui avaient reçu du piroxicam deux heures avant l'induction de l'anesthésie avaient eu moins de douleur à leur arrivée en salle de réveil et avaient eu moins besoin d'analgésie supplé-

mentaire que celles qui avaient reçu le piroxicam à l'induction ou une heure après l'intervention.

Le sujet de l'analgésie préventive a déjà été traité abondamment par plusieurs chercheurs réputés dans nos journaux médicaux.²⁻⁹ Un des buts de l'anesthésie moderne est d'exercer un bon contrôle de la douleur et de le maintenir pendant toute la durée de la convalescence. Vaut mieux prévenir que guérir et cela s'applique aussi à la douleur postopératoire. En administrant des analgésiques avant le réveil, on peut procurer au sujet anesthésié un niveau raisonnable de bien-être après l'intervention, ce qui est considéré comme de l'analgésie préventive (*pre-emptive analgesia*). La notion d'analgésie préventive a des implications très complexes. En pratiquant cette forme d'analgésie préalable, nous visons à diminuer par la pharmacothérapie la douleur aiguë en administrant un analgésique avant le traumatisme chirurgical. Nous réduisons ainsi les altérations d'origine nociceptives qui provoquent le dysfonctionnement de système nerveux périphérique et central susceptible d'augmenter et de faire durer la douleur postopératoire. Comme la « mémoire » de la douleur aiguë est inhibée, la durée des avantages analgésiques obtenus grâce à des médicaments administrés préventivement devraient déborder sur la durée analgésique usuelle. Il deviendrait alors possible de mesurer les bénéfices analgésiques avec des scores inférieurs, profiter d'intervalles plus étendus pour l'analgésie postopératoire à la demande et, encore mieux, de diminuer les quantités requises totales d'analgésiques.

Déjà, en 1913, le chirurgien Crile, connu pour ses études sur le choc et l'affaiblissement postchirurgical, avait émis des hypothèses sur l'analgésie préventive.¹⁰ Il avait émis l'opinion qu'il serait possible d'obtenir de meilleurs résultats après la chirurgie si on empêchait les stimuli nocifs d'atteindre le cerveau. Cependant, on ne s'intéressa vraiment à cette hypothèse qu'après les études neurophysiologiques de Woolf et de quelques autres qui ont développé une base scientifique sur laquelle s'appuie la pratique de l'analgésie préventive.

Les lésions tissulaires périphériques produisent des altérations de la transmission nociceptive autant au niveau du système nerveux périphérique que du système central. Le traumatisme tissulaire libère plusieurs médiateurs de l'inflammation qui augmentent la sensibilité des mécanismes de transduction au niveau des terminaisons afférentes sensorielles primaires.¹¹ Il en résulte une augmentation sensible des signaux nociceptifs afférents transmis de la périphérie au système nerveux central: l'état de sensibilisation périphérique.

L'activation répétée des afférents nociceptifs de deuxième ordre produit l'expansion de la dimension du champ de réception neurale, l'augmentation de l'im-

portance et de la durée de la réponse aux stimuli supra-liminaire (« l'amplification ou *wind-up* ») et une baisse du seuil.^{12,13} Il en résulte globalement que plus d'influx nociceptifs parviennent aux centres nerveux supérieurs pour une stimulus périphérique donné, en réalité, une amplification située entre le récepteur du signal et les contrôles centraux de la perception douloureuse. C'est l'état de sensibilisation centrale.

Les travaux fondamentaux portant sur l'électrophysiologie nerveuse, la liaison aux récepteurs NMDA, etc, sur lesquels s'appuie la théorie de la sensibilisation centrale et périphérique sont confirmées par plusieurs études du comportement animal. Cependant, quelle est son importance sur le traitement journalier de nos patients? Quel rôle le processus de sensibilisation périphérique et central joue-t-il dans le traitement postopératoire de la douleur aiguë? L'effet est-il le même sur la douleur viscérale que sur la douleur somatique? Quelle est l'importance relative du barrage nociceptif afférent initial immédiat sur les influx nociceptifs qui continuent de parvenir de la plaie? Quelle est la meilleure approche anesthésique? Plusieurs options sont accessibles: l'infiltration locale d'anesthésiques, le bloc régional, le bloc central, les AINS, les morphiniques et les antagonistes des récepteurs NMDA. Quelle est la réponse dose-effet de chacun des médicaments au regard de sa capacité de supprimer le processus de sensibilisation centrale et périphérique? Sans réponse à ces questions, on ne peut se surprendre si les recherches qui tentent d'évaluer la valeur de l'analgésie préventive donnent si peu de résultats.

Plusieurs études ont révélé que les analgésiques administrés avant la chirurgie sont supérieurs aux placebos. Cependant, pour montrer la valeur réelle de l'analgésie préventive, les essais cliniques doivent être planifiés rigoureusement; le groupe qui reçoit l'analgésie avant l'intervention doit être parfaitement apparié avec le groupe contrôle qui la reçoit immédiatement après.

Même si on suggère que l'administration préventive de petites doses de morphiniques semblent être plus efficace, il n'en demeure pas moins que les fortes doses peuvent éteindre et même abolir l'effet de sensibilisation centrale. D'après Wilson *et al.*,¹⁴ chez les hystérectomisées par voie abdominale, la douleur postopératoire est la même, que les patientes aient reçu 40 · kg⁻¹ de fentanyl intraveineux à l'induction ou une minute après l'incision de la peau.

Pryle *et al.*¹⁵ n'ont pas noté de différence de perception douloureuse postopératoire après des hystérectomies abdominales chez les patientes qui avaient reçu une anesthésie épidurale avec bupivacaine 0,5% 15 ml avant l'induction de l'anesthésie générale comparative-ment à un groupe identique qui avait reçu l'épidurale à

la fin de la chirurgie et avant le réveil. Au cours d'une étude aléatoire et en double aveugle, Dahl *et al.*¹⁶ ont rapporté des résultats identiques lorsqu'ils ont étudié l'effet de l'analgésie épidurale continue à la bupivacaïne associée à la morphine, débutée avant ou après la chirurgie du colon. L'utilisation de la bupivacaïne en épidurale pourrait dans ces cas expliquer l'absence de différence au regard de l'analgésie préventive.

Les bénéfices des AINS sur ceux du placebo sont reconnus mais peu d'études ont porté sur les AINS administrés en pré- et postopératoire comparativement aux AINS administrés seuls en postopératoire. Une de ces études par Murphy et Medley¹⁷ établit une comparaison entre l'indométhacine administrée avant la thoracotomie et après la fin de la chirurgie. Une analgésie postopératoire excellente a été notée dans les deux groupes et l'utilisation de morphiniques a été identique en postopératoire.

Malmberg et Yaksh sont d'avis que les AINS agissent comme des analgésiques sur des modèles de douleur qui comportent un état d'hyperalgie à médiation spinale évoquée par un barrage prolongé des afférents nociceptifs. Ils ont montré que l'hyperalgie thermique est induite par l'administration rachidienne de NMDA, AMPA ou de substance P, et que, contrairement à plusieurs récepteurs antagonistes, les AINS ont un effet antagoniste comparable sur l'hyperalgie thermique qu'il soient administrés avant ou après plusieurs substances reconnues comme productrices d'hyperalgie.¹⁸ Ceci pourrait expliquer pourquoi les AINS sont si utiles comme analgésiques d'appoint, spécialement quand il est difficile de contrôler la douleur aiguë uniquement avec des morphiniques. Les AINS peuvent être plus habiles à « casser » la sensibilisation centrale une fois établie que les morphiniques en postopératoire.

En résumé, l'importance de l'administration préventive d'analgésiques avant le traumatisme chirurgical n'est pas complètement établie. Il est évident que le barrage continu d'afférents provenant d'une plaie peut suffire à provoquer de la douleur aiguë grave, comme lorsque la rachianesthésie s'estompe après une arthroplastie totale du genou.

L'anesthésiste doit toujours essayer de prévenir la douleur aiguë postopératoire. La logique dicte qu'il faut s'assurer que des morphiniques en doses suffisantes sont déjà actifs avant la stimulation chirurgicale sous anesthésie par inhalation, étant donné que l'anesthésie par inhalation ne semble pas protéger contre la sensibilisation centrale.¹⁹ Le partage des risques entre les bénéfices pour les AINS administrés préalablement nécessite une évaluation individuelle. Ils peuvent s'avérer utiles pour une ligature tubaire par laparoscopie; cependant, ce n'est pas le cas pour l'endartérectomie carotidienne

alors qu'un hématome peut provoquer une obstruction des voies respiratoires potentiellement fatale. Les cathéters épiduraux sont ordinairement installés chez le patient éveillé avant l'induction de l'anesthésie quand on choisit une combinaison de techniques. Il est logique de procurer les bienfaits potentiels de l'analgésie préventive et d'établir le bloc avant l'incision. Encore là, ceci n'est que de la bonne anesthésie.

L'avenir viendra sans doute nous éclairer sur le sujet complexe de l'analgésie préventive; ceci nécessitera plusieurs études cliniques bien orientées.

References

- 1 O'Hanlon JJ, Muldoon T, Lowry D, McCleane G. Is better analgesia achieved with Proxicam given preoperatively or postoperatively. *Can J Anaesth* 1996; 43: 102-5.
- 2 Moote CA. The prevention of postoperative pain. *Can J Anaesth* 1994; 41: 527-33.
- 3 Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- 4 Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.
- 5 Bridenbaugh PO. Preemptive analgesia - is it clinically relevant? *Anesth Analg* 1994; 78: 203-4.
- 6 Katz J. George Washington Crile, anoci-association, and pre-emptive analgesia (Editorial). *Pain* 1993; 53: 243-5.
- 7 McQuay HJ. Pre-emptive analgesia (Editorial). *Br J Anaesth* 1992; 69: 1-3.
- 8 Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
- 9 Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
- 10 Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet* 1913; 2: 7-16.
- 11 Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurons. *Br Med Bull* 1991; 47: 534-48.
- 12 Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
- 13 Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987; 325: 151-3.
- 14 Wilson RJ, Leith S, Jackson JJ, Hunter D. Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-3.
- 15 Pryle BJ, Vanner RG, Enriquez N, Reynolds F. Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce postoperative pain following lower abdominal surgery? *Anaesthesia* 1993; 48: 120-3.
- 16 Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC, Erichsen CJ, Moiniche

- S, Kehlet H.* Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4–8.
- 17 *Murphy DF, Medley C.* Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy: comparison with postoperative indomethacin. *Br J Anaesth* 1993; 70: 298–300.
- 18 *Malmberg AB, Yaksh TL.* Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276–9.
- 19 *Abram SE, Yaksh TL.* Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 1993; 78: 713–21.