



REVISTĂ SISTEMATIZATĂ DE LITERATURĂ

Eficiența pregabalinei în calmarea durerii postoperatorii acute și în prevenirea tranziției durerii postoperatorii acute spre cea cronică: revistă sistematizată de literatură

Natalia Belii^{1*}

¹*Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 05.04.2017

Data acceptării pentru publicare: 10.10.2017

Autor corespondent:

Natalia Belii, asistent universitar

*Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com*

SYSTEMATIC REVIEW

Pregabalin efficacy in acute postoperative pain relief and prevention of transition from acute postoperative pain to chronic: a systematic literature review

Natalia Belii^{1*}

¹*Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 05.04.2017

Accepted for publication on: 10.10.2017

Corresponding author:

Natalia Belii, assistant professor

*Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com*

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Sunt comunicate rezultate discordante referitor la capacitatea pregabalinei, administrate perioperator, de a influența calitatea analgeziei postoperatorii, rata de cronicizare a durerii, precum și reducerea consumului postanestezic de analgezice opioide.

Ipoteza de cercetare

Suplimentarea schemei de analgezie perioperatorie cu pregabalină ar influența intensitatea durerii postoperatorii, probabilitatea ei de persistență (cronicizare).

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pregabalină este eficientă în reducerea intensității durerii postoperatorii, a consumului de analgezice opioide și a ratei de cronicizare a durerii postoperatorii în cazul prezenței componentului neuropat acut și dacă este utilizată în doze și durate lungi, inclusiv, preoperatoriu. Totuși, aceste rezultate sunt susținute de studii cu un scor Delfi redus.

Rezumat

Introducere. În ultimul timp, problema durerii postoperatorii persistente (DPOP) a devenit imperativă, raportându-se prevalențe între 10-55%. Pregabalină (PG) a fost propusă ca medicament de primă linie pentru prevenirea DPOP, însă studiile existente prezintă rezultate controversate.

What is not known yet, about this topic

There are reported discordant results regarding pregabalin capacity, if administered perioperative, to influence the quality of acute postoperative pain relief, prevalence of transition to chronic pain and reduction of opioid analgesics consumption in postanesthesia period.

Research hypothesis

Supplementing the perioperative analgesia scheme with pregabalin may influence the intensity of postoperative pain, its probability of persistence (chronicisation).

Article's added novelty on this scientific topic

Pregabalin is efficient in reducing the intensity of acute postoperative pain, reducing opioid analgesics consumption and prevalence of persistent postoperative pain in case if acute neuropathic component is present and the drug is used in long term doses, preoperatively inclusive. However, these results are supported by studies with a low Delphi scores.

Abstract

Introduction. Lately, the problem of persistent postoperative pain (PPOP) has become imperative, with reported incidence rates ranging from 10-55%. Pregabalin (PG) has been increasingly discussed as a first-line drug to prevent it, but the existent studies present controversial results.

Material și metode. A fost dată o căutare în *PubMed* și pe *clinicaltrials.gov* pentru studii clinice randomizate, care au investigat rolul preventiv al PG. Parametrul primar de rezultat a fost capacitatea PG de a preveni cronicizarea durerii postoperatorii (DPO) acute, evaluată prin prisma prevalenței DPOP la cel puțin 6 săptămâni postoperator. Parametri secundari cercetați au fost: intensitatea DPO acute, influența PG asupra consumului de analgezice în postoperator.

Rezultate. Au fost incluse 15 studii clinice (1157 de pacienți), dintre care 12 dublu-oarbe. Calitatea studiilor a fost evaluată cu ajutorul criteriilor Delphi. Eficiența PG în prevenirea DPOP a fost estimată în 12 din cele 15 studii analizate. Impactul PG asupra DPO acute a fost testat în 13 dintre studiile selectate, iar asupra DPO subacute – doar într-un singur studiu. Rezultatele obținute pot fi catalogate drept controversate, în funcție de tipul studiului, mărimea loturilor, de intervenția chirurgicală, luată drept model, cât și de începutul, dozarea și durata de administrare a PG.

Concluzie. Pentru un răspuns explicit asupra capacității PG de a preveni cronicizarea DPO, mai sunt necesare studii clinice suplimentare, pe loturi mai vaste, cu durate mai mari de administrare a schemelor de tratament. Pentru pacienții cunoscuți cu risc sporit de durere neuropată, în chirurgia programată, startul administrării PG ar trebui dat cu mult înainte de ziua intervenției.

Cuvinte cheie: pregabalină, durere postoperatorie persistentă, prevenire, revistă a literaturii.

Introducere

Intervențiile chirurgicale se asociază cu durere postoperatorie (DPO) acută (de la moderată până la severă), care, în timp, poate persista și chiar croniciza. Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este definită ca durerea care persistă mai mult de 2 luni postoperator [1] și rămâne o problemă deocamdată nerecunoscută și departe de a fi rezolvată, raportându-se prevalențe între 10-55% [2].

Conform Biroului Național de Statistică, anual, în Republica Moldova, au loc peste 150.000 de intervenții chirurgicale. În Republica Moldova, prevalența DPOP la 3 și la 6 luni postoperatorii (cercetată pe modelul colecistectomiei laparoscopice și a hernioplastiei inghinale), este de 38,4%, dintre care, 18,5% dintre pacienți au acuzat o DPOP severă (>5 puncte pe Scorul Vizual Numeric, SVN). Un simplu calcul arată că anual, cca 57.600 de pacienți se vor alege cu DPOP, iar dintre ei, 10.650 vor suferi de o DPOP severă, tratamentul căreia este costisitor, de lungă durată și cu eficiență redusă.

Leziunea chirurgicală induce fenomenul de sensibilizare (centrală și periferică) și hiperalgezie secundară, care, în anumite circumstanțe, pot duce la DPOP. De-a lungul timpului, o serie de factori de risc (legați de pacient, de însăși actul chirurgical, de mediu) au fost presupuși și cercetați. Acești factori de risc se pot precipita în perioada perioperatorie (pre-, intra-, postoperator). Unul dintre cei mai consistenți factori este prezența și intensitatea durerii în preoperator, cât și intensitatea DPO acute. Leziunea chirurgicală, în asociere cu o serie de

Material and methods. We searched *PubMed* and *www.clinicaltrials.gov* for reports of randomized clinical trials which studied the effects of PG. The primary outcome was the efficacy of PG in preventing transit of acute postoperative pain (APOP) to chronic, evaluated by means of proportion of patients with PPOP at not earlier than 6 weeks postoperatively. The secondary outcomes were the intensity of APOP, postoperative analgesic consumption.

Results. It were included 15 clinical trials (CTs) (1157 patients), 12 of them double blinded and just one non randomized. Clinical studies quality was assessed with Delphi criteria list. PG efficacy was estimated in 12 from 15 of CTs. The impact of PG on APOP was tested in 13 of selected studies and on the subacute postoperative pain just in one CT. The obtained results may be categorized as controversial – different verdicts, both pro and contra- depending on the type of study, lot sizes, type of surgery; start, dosing and duration of PG administration.

Conclusions. Further clinical trials are needed for an explicit answer about PG's ability to prevent PPOP, may be with larger lots, with longer dosing schedules and, for elective surgery patients, known to be at risk of neuropathic pain – start point of PG administration should be long before the day of the intervention.

Key words: pregabalin, persistent postoperative pain, prevention, literature review.

Introduction

Surgery is associated with acute postoperative pain (APOP) (moderate to severe), which, in time, may persist and lead to chronicisation. Persistent postoperative pain (PPOP) is defined as pain that persists for more than 2 months postoperatively [1] and still remains an unrecognized and far to be solved problem, with reported incidences between 10 and 55% [2].

According to the National Bureau of Statistics, each year more than 150,000 surgical interventions are performed in Republic of Moldova. From the unpublished yet personal data, the proportion of PPOP at 3 and 6 months postoperatively (on laparoscopic cholecystectomy and inguinal hernia repair) for the Republic of Moldova is 38.4%, 18.5% of which declare severe PPOP. In other words, every 5-th patient will complain of a severe PPOP (>5 on Numeric Rating Scale for Pain, NRS Pain). A simple calculation shows that about 57,600 patients will complain of PPOP, 10,656 of them will report a severe PPOP, the treatment of which will be costly, long-lasting and with low effectiveness.

Surgical lesion induces sensitization (central and peripheral) and hyperalgesia, both of them, if untreated and under certain circumstances, can lead to PPOP. For last decades, a number of risk factors (patient-related, surgery dependent or environmental) were presumed and investigated. These risk factors can precipitate in the perioperative period (pre-, intra-, postoperative). The most consistent factors are the presence and intensity

factori de risc, cunoscuți deja, pot induce neuroplasticitate maladaptivă, hiperestezie postoperatorie (hiperalgezie sau alodinie) și consecințe funcționale pe termen lung. Așadar, un regim analgezic multimodal, inclusiv, cu medicație antihiperalgică (cum se presupune a fi PG), este necesar pentru a atenua sensibilizarea centrală și modificările neuroplastice maladaptive și nu doar pentru un control optim al DPO imediate [3].

Frecvent, DPOP are un component neuropat, care-i amplifică intensitatea. Semnele componentului neuropat acut al DPO sunt: prezența semnelor negative (arii senzitive deficitare la stimuli noxici/cald) și/sau a semnelor pozitive (spontane – parestezii, descărcări și șocuri electrice; evocate – alodinie, hiperalgie, hiperpatie). Instalarea temporală a durerii neuropate acute este, deocamdată, insuficient studiată. Însă, prezența componentului neuropat în primele 24 de ore postoperator reprezintă un factor de risc pentru cronicizarea durerii. În experiențele modelate pe șoareci, simptomele durerii neuropate apar a doua zi postoperatoriu, manifestându-se prin alodinie mecanică și la rece. Circa 50% din șoarecii care au dezvoltat o DPOP de tip neuropat, aveau, deja, instalate caracteristicile durerii neuropate până la a 10-a zi postoperator [4]. Așa cum pregabalina este considerată tratamentul de primă linie în durerea neuropată cronică [5], este foarte posibil, ca administrarea ei în perioada perioperatorie să poată contribui la reducerea incidenței și intensității DPOP.

PG, similară structural gabapentinei, utilizată și ea, primar, ca anticonvulsivant, a fost concepută ca un analog lipofil GABA, având substituită poziția 3, în ideea de a-i facilita difuzia prin bariera hemato-encefalică [6]. Eficacitatea administrării perioperatorii a PG pentru prevenirea tranziției DPO acute spre cronică rămâne, încă, un subiect discutat intens.

Capacitatea PG de a reduce sensibilizarea centrală (reducerea ariei punctate de hiperalgie mecanică și alodinia mecanică, la atingere) pe modelul stimulării noxice electrice, a fost pusă în evidență pe un grup de voluntari [7].

Scopul revistei sistematizate a literaturii a fost studierea eficienței PG, administrată perioperator (ca și component al analgeziei multimodale), în reducerea intensității DPO acute și prevenirea DPOP.

Material și metode

Strategia de căutare

A fost solicitată o căutare în bazele de date electronice: *PubMed*, *clinicaltrials.gov* pentru studii relevante în limba engleză pentru ultimii 5 ani (ianuarie 2012 – aprilie 2017) pe toate tipurile de intervenții chirurgicale. Strategia de cercetare a inclus câteva cuvinte cheie: „pregabalin”, „gabapentinoids”, „preventive”, „perioperative”, „persistent postoperative pain” (respectiv, din l. engleză: pregabalină, gabapentinoizi, preventiv, perioperatoriu, durere postoperatorie persistentă).

Criterii de includere

Criteriile de includere ale studiilor au fost: prospective, cu evaluarea și înregistrarea durerii conform scalelor validate, raportarea consumului de analgezice, evaluarea primară a durerii în perioada postoperatorie imediată și la distanță de cel puțin 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

of preoperative pain, as well as APOP. Surgical lesion, in combination with a number of known risk factors, can cause maladaptive neuroplasticity, postoperative hyperesthesia (hyperalgesia or allodynia), and long-term functional consequences. Therefore, a multimodal analgesic regimen, with antihyperalgesic medication inclusive (as PG claims to be) is imperative, not only for an optimal APOP management, but also to alleviate central sensitization and prevent probable neuroplastic changes [3].

PPOP has often a neuropathic component and, clinically, this is revealed by higher pain intensity. Signs of the acute neuropathic component of APOP are the presence of negative signs (areas of hypoesthesia to noxious/warm stimuli) and /or positive signs (spontaneous – paresthesia, electrical discharge and shock; evoked – allodynia, hyperalgesia, hyperpathia). The chronological onset of neuropathic pain is still insufficiently studied. But it was observed that the presence of neuropathic component in the first 24 hours postoperatively represents a risk factor for transition to chronic pain. In modeled on mice experiments, the symptoms of neuropathic pain appeared on the following day after lesion with mechanical and cold allodynia. Approximately 50% of mice who developed a neuropathic type of PPOP had the acute neuropathic pain characteristics already onsetted by the 10th post injury day [4]. As PG is the first-line treatment in chronic neuropathic pain [5], it is very interesting if its administration during the perioperative period may contribute to reducing the incidence and intensity of PPOP.

Structurally similar to gabapentin, PG also was primarily implemented as an anticonvulsant, thought to be a lipophilic GABA analog, having a 3th position substitution in an effort to facilitate its diffusion through the blood-brain barrier [6]. Perioperative PG administration efficacy in preventing APOP transition to PPOP still remains a subject of debate.

The PG capacity to reduce central sensitization (reducing the punctate area of mechanical hyperalgesia and allodynia to touch) on the model of electrical noxious stimulation was revealed in a study on volunteers [7].

The objective of present systematic review was to study the perioperative PG administration efficacy (as a component of multimodal analgesia) to reduce APOP intensity and prevent PPOP.

Material and method

Data sources and search strategy

We searched in electronically databases: *PubMed* and *clinicaltrials.gov* for relevant clinical studies in English for the last 5 years (January 2012 – April 2017) including all types of surgery. Searching strategy included the following key words: „pregabalin”, „gabapentinoids”, „preventive”, „perioperative”, „persistent postoperative pain”.

Study settings

Criteria of inclusion: prospective studies with pain assessment and recording according to validated scales, analgesic consumption reporting, primary pain assessment in the immediate postoperative period and at least about 6 weeks after surgery.

Extragerea datelor și evaluarea calității metodologiei studiilor

Au fost evaluate referințele identificate cu ajutorul strategiei de căutare descrise mai sus: abstractul, conținutul articolului și a fost completat un tabel cu cele mai relevante rezultate.

Evaluarea metodologiei calității a fost realizată cu ajutorul scorului Delphi, care identifică 9 criterii pentru aprecierea calității studiilor clinice [8].

Rezultate

Rezultatele căutării

Rezultatele căutării în bazele de date menționate au pus în evidență 321 de citații potențial eligibile, care au fost publicate între ianuarie 2012 și aprilie 2017. După excluderea studiilor care s-au repetat ($n=38$) sau care nu au coincis cu tematica căutării după titlu sau după rezumat ($n=234$), au rămas 49 de articole, care au fost studiate în text integral, prin prisma criteriilor de includere; doar 15 studii au întrunit criteriile de includere stabilite, dintre care un studiu clinic nepublicat, deocamdată, în format de articol științific [9-13, 15-24].

Evaluarea calității metodologiei studiilor

A fost apreciată calitatea metodologică a studiilor conform criteriilor Delphi [8]. Tabelul 1 însumează evaluarea calității metodologice a celor 15 studii clinice selectate. Toate studiile au avut criterii de eligibilitate ale pacienților specificate și grupuri de pacienți similare după majoritatea parametrilor de start. Doar un studiu a fost non-randomizat, iar 12 din 15 studii examinate au fost de tip dublu-orb.

Caracteristicile studiilor

Cele 15 studii, care au fost sumarizate în Tabelele 2 și 3, au evaluat eficacitatea PG (monoterapie sau în diverse combinații) în prevenirea DPOP și au fost publicate între lunile aprilie 2012 și februarie 2016. Heterogenitatea clinică a studiilor incluse în prezenta revistă a literaturii este considerabilă. Un număr total de 1157 de pacienți au fost incluși în studii. Mărimea loturilor a variat între $n=15$ și $n=184$, cu o medie de 77 de pacienți. Populațiile chirurgicale studiate au fost: artroplastie totală de șold [9, 17], toracotomie electivă [10, 15, 19, 21], chirurgie spinală [11, 13, 18, 22], histerectomie abdominală [12], by-pass aorto-coronarian [16], artroplastie totală de genunchi [20]. Treisprezece studii au evaluat eficacitatea PG [9-12, 15-21, 23, 24] și două studii au apreciat efectele PG vs. gabapentină (G) [13, 22] în prevenirea DPOP. Dozele și regimul perioperator de administrare a PG au variat de la un studiu la altul. Demararea administrării PG a variat de la 14 zile în preoperator [17], 5 zile preoperator [19], seara premergătoare intervenției [12], 1 oră preoperator [10, 11, 13, 15, 18, 24], 2 ore preoperator [9, 16], imediat după întreruperea analgeziei peridurale în postoperator [23] și au evaluat DPOP la cel puțin 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. Durata administrării postoperatorii de PG a variat, după cum urmează: 2 zile în postoperator [16, 18], 3 zile în postoperator [11], 4 zile în postoperator [10], 5 zile în postoperator [19, 21], 7 zile după externare [9, 13, 24], 14 zile în postoperator [23], 16 zile în postoperator [20], 21 de zile în postoperator [15, 17].

Data extraction and assessment of the methodological quality of clinical studies

The identified using the described search strategy references were reviewed: the abstract, the article content and it was filled in a table with the most relevant data.

The assessment of the methodological quality of clinical studies was performed using the Delphi list, which identifies 9 criteria for assessing the quality of clinical trials [8].

Results

Searching results

The results of search in the mentioned databases identified 321 potential eligible citations, published between 2012 and April 2017. After exclusion of the repeated studies ($n=38$) studies which did not match with the title or abstract ($n=234$), we studied 49 full text articles and selected 15 studies which met the established inclusion criteria, of which one unpublished yet as article clinical study [9-13, 15-24].

Assessment of methodological quality of studies

The methodological quality of the included clinical studies was assessed by Delphi criteria list [8]. Table 1 summarizes the assessment of the methodological quality of the 15 selected clinical trials. All clinical trials had specified criteria for patients eligibility and similar patient groups by most of the baseline parameters, only one study was non-randomized, 12 of 15 studies were double-blind.

Characteristics of clinical trials

The 15 included studies were summarized in Tables 2 and 3 and evaluated the efficacy of PG (monotherapy or in various combinations) for PPOP prevention and were published between April 2012 and February 2016. The clinical heterogeneity of the studies included in this systematic review is considerable. A total number of 1,157 patients were enrolled in the clinical trials. The lot sizes varied between $n=15$ and $n=184$ with an average of about 77. The studied surgical populations were as follows: total hip arthroplasty [9, 17], elective thoracotomy [10, 15, 19, and 21], spinal surgery [11, 13, 18, and 22], abdominal hysterectomy [12], aorto-coronary bypass [16], and total knee arthroplasty [20]. Thirteen studies evaluated the efficacy of PG [9-12, 15-21, 23, 24] and two studies assessed the effects of PG vs. gabapentin (G) [13, 22] in preventing PPOP. Dosages and the perioperative regimen of PG administration varied from one study to another. The initiation of PG administration ranged from 14 days preoperatively [17], 5 days preoperatively [19], preoperative evening [12], 1 hour before surgery [10, 11, 13, 15, 18, 24], 16 immediately after discontinuation of postoperative epidural analgesia [23] and evaluated PPOP at least 6 weeks after surgery. The duration of PG administration varied as follows: 2 days postoperatively [16, 18], 3 days postoperatively [11], 4 days postoperative [10], 5 days postoperative [19, 21], 7 days after discharge [9, 13, 24], 14 days postoperatively [23], 16 days postoperatively [20], 21 days postoperatively [15, 17]. The doses of PG administered varied between 150 mg/24h [9, 15-17, 19], 300 mg/24h [10, 11, 18, 21] and 450 mg/24hour [12]. Two studies

Tabelul 1. Evaluarea calității metodologiei studiilor, incluse în analiza finală, conform criteriilor Delphi.**Table 1.** Assessment of methodological quality of studies, included for final analysis, by Delphi criteria.

Studiul Clinical trial	Randomizat? Randomized?	Tratamentul administrat orb? Blind treatment allocation?	Grupuri similare din start? Baseline similar groups?	Criterii de eligibilitate specificate? Specified eligibility criteria?	Evaluatorii rezultatelor orbi? Blinded outcome assessors?	Personalul medical orb? Medical provider care blinded?	Pacientul orb? Patient blinded?	Evaluarea variabilității rezultatului primar? Point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?	Analiza intenției de a trata pentru rezultatele postoperatorii Study includes an intention-to treat analysis?	Total scor calitate Total quality score
Clarke H. (2015) [9]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Clarke H. (2015) [9]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
Brulotte V. (2015) [10]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Brulotte V. (2015) [10]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
Choi Y. (2013) [11]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Choi Y. (2013) [11]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
Fassoulaki A. (2012) [12]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
Fassoulaki A. (2012) [12]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9/9
Khurana G. (2014) [13]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Khurana G. (2014) [13]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
Mishra A. (2013) [15]	Da	Nu	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Da	Nu	3/9
Mishra A. (2013) [15]	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	3/9
Joshi S. (2013) [16]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Joshi S. (2013) [16]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
Carmichael N. (2013) [17]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
Carmichael N. (2013) [17]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9/9
Gianesello L. (2012) [18]	Da	Da	Nu	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	7/9
Gianesello L. (2012) [18]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	7/9
Fawzi H. (2014) [19]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
Fawzi H. (2014) [19]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	8/9
YaDeau J. (2015) [20]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
YaDeau J. (2015) [20]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9/9
Konstantatos A. (2016) [21]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
Konstantatos A. (2016) [21]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	9/9
Dolgun H. (2014) [22]	Nu	Nu	Da	Da	Nu	Nu	Nu	Da	Nu	3/9
Dolgun H. (2014) [22]	No	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	3/9
Yoshimura N. (2015) [23]	Da	Nu	Da	Da	Da	Nu	Nu	Da	Nu	5/9
Yoshimura N. (2015) [23]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	5/9
NCT00663962 (2016) [24]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	NA	Nu	7/9
NCT00663962 (2016) [24]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	No	7/9

Notă: Lista de criterii a fost preluată conform consensului Delphi pentru evaluarea calității metodologiei studiilor clinice. Un scor mai mare indică o calitate mai bună a studiului; NA – neaplicabil (studiul clinic încă nu a fost publicat în format de articol științific).

Note: The list of Delphi criteria was established by the Delphi consensus for the assessment of methodological quality of clinical trials. A higher score indicates a better clinical trial quality; *NA – non applicable (clinical trial was not published yet as a scientific article).

Dozele de PG administrate, au variat între 150 mg/24 ore [9, 15-17, 19], 300 mg/24 ore [10, 11, 18, 21] și 450 mg/24ore [12]. Două studii au evaluat eficacitatea comparativă a PG și G în prevenirea cronicizării durerii postoperatorii [13, 22]. Nouă dintre studiile clinice au analizat eficacitatea PG, comparativ cu placebo [10, 12, 13, 16, 18-21, 24]; două dintre ele evaluând efectele PG în doze diverse, pe loturi [20, 24]. Trei studii au asociat PG cu un AINS: celecoxib [9, 17], acetaminofen [23]; 1 studiu a comparat efectele PG cu un AINS (diclofenac sodic) [15] și un studiu a combinat PG cu dexametazonă [11].

evaluated the comparative efficacy of PG and G in prevention of postoperative pain chronicisation [13, 22]. Nine of the clinical trials analyzed the efficacy of PG versus placebo [10, 12, 13, 16, 18-21, 24], two of them evaluating the effects of PG in different doses on lots [20, 24]. Three studies have associated PG with a NSAIDs: celecoxib [9, 17], acetaminophen [23]; 1 study compared the effects of PG with an NSAID (diclofenac sodium) [15] and only one study combined PG with dexamethasone [11].

Eficiența PG în prevenirea DPOP

Eficiența PG în prevenirea DPOP a fost estimată în 12 din 15 studii analizate [9-12, 15-17, 19-21, 23, 24]. Cinci studii au conchis că PG, în dozele administrate, este eficientă în prevenirea DPOP [11, 15, 17, 19, 23], iar 7 studii nu au înregistrat diferențe semnificative ale prevalențelor DPOP între loturi [9, 10, 12, 16, 20, 21, 24]. A fost consemnat faptul că, studiile care nu au obținut reducerea prevalenței DPOP, au avut scheme mai scurte de administrare a PG: demararea administrării la 1-2 ore preoperator și continuarea, după cum urmează: 7 zile după externare [9], 4 zile p/o [10], 5 zile p/o [12], 2 zile p/o [16], 6 zile p/o [21], 7 zile p/o [24] și doar în unul dintre ele, PG s-a administrat 16 zile p/o [20]. De asemenea, studiul lui Joshi J. (2013) a fost limitat la un număr total pentru ambele loturi de 40 de pacienți, iar pentru a revela efectele PG asupra DPOP, s-ar putea să fie nevoie de loturi mai mari. Studiile, în care s-a raportat o eficiență bună a PG în prevenirea DPOP, au avut scheme de administrare a medicamentului mai lungi. În două dintre ele, administrarea PG a fost începută cu 14 zile [17] și cu 5 zile [19] în preoperator, schemele continuând 3 zile p/o [11], 5 zile p/o [19], 21 zile p/o [15, 17], 14 zile după întreruperea analgeziei epidurale [23].

Dolgun H. și colegii (2014) [22], au cercetat indirect DPOP după disc-ectomia lombară, prin prisma funcționalității și prezenței sau absenței componentului neuropat la 1 an postoperator, depistând scoruri mult îmbunătățite. Este de menționat faptul că, acest studiu a evaluat între ele loturile PG și G, fără a avea lot *placebo*. Deși Brulotte V. (2015) [10], în studiul său nu a demonstrat influența pozitivă a PG în reducerea prevalenței sindromului algic posttoracotomie, totuși, în lotul cu pregabalină, DPOP a avut intensitate mică, înregistrându-se prevalențe joase ale DPOP moderate și severe, iar componentul neuropat a fost decelat mult mai rar. Posibil, în cazul toracotomiei, utilizarea anesteziei epidurale reduce din componentul neuropat al DPOP, cauză din care și o eficiență de prevenire mai redusă a PG.

Trei studii au testat prezența componentului neuropat al durerii și în toate trei, în lotul PG s-a înregistrat o reducere a acestuia [10, 20, 22].

Funcționalitatea la cel puțin 6 săptămâni p/o a fost evaluată în 7 studii clinice [9, 11, 13, 17, 18, 22]: cinci dintre ele au înregistrat o funcționalitate și o calitate a vieții vădit superioară [11, 13, 17, 18, 22] și doar Clarke H. (2015) [9] nu a observat o ameliorare a funcționalității fizice la 3 luni p/o. Ultimul, a studiat efectele PG pe modelul artroplastiei totale de sold, care, fiind o intervenție ortopedică, este recunoscută drept factor de risc intraoperator pentru cronicizarea durerii.

Impactul pregabalinei asupra durerii postoperatorii acute, subacute și a consumului de analgezice în perioada postoperatorie timpurie

Indiferent de tipul intervenției, managementul durerii acute este o parte firească a perioadei postoperatorii. Dincolo de confortul pacientului, managementul DPO este important în efortul de a implica activ pacientul în procesul de reabilitare (respirație eficientă, mobilizare etc.) și prevenire a complicațiilor pulmonare (atelectazii, pneumonie, stază a secrețiilor

Effectiveness of PG in PPOP prevention

Effectiveness of PG in PPOP prevention was estimated in 12 from 15 analyzed clinical trials [9-12, 15-17, 19-21, 23, 24]. Five studies concluded that PG, in indicated dosages, is effectively in PPOP prevention [11, 15, 17, 19, 23], 7 clinical studies did not register significant differences between PPOP incidences in their groups [9, 10, 12, 16, 20, 21, 24]. It was noted that studies that did not obtain reduction of PPOP incidence had shorter regimens of PG administration: starting with 1-2 hours before surgery and continuing 7 days after discharge [9], for 4 p/o days [10], 5 p/o days [12], 2 p/o days [16], 6 p/o days [21], 7 p/o days [24] and just in one of them PG was prescribed for 16 p/o days [20]. Also, Joshi S. (2013) and colleagues [17] study was limited at only a total of 40 patients for both groups of the study and, it may be possible that for obtaining statistical differences between study groups a higher number of patients are needed. The studies that reported effectiveness of PG in preventing PPOP had longer regimens of PG administration. In 2 of them, PG administration started 14 days [17] and 5 days [19] before elective, regimens of administration continuing up to p/o day 3 [11], p/o day 5 [19], p/o day 21 [15, 17] or 14 days after epidural analgesia discontinuation [23].

Dolgun H. and colleagues (2014) [22] researched, indirectly, incidence of PPOP after lumbar discectomy from the point of view of daily functionality and presence or absence of neuropathic component of pain at 1 year after surgery and reported better scores. We should note that their study evaluated outcomes between PG and G groups without *placebo* group. Instead of failure to demonstrate positive influence of PG on reduction of post-thoracotomy pain syndrome incidence, Brulotte V. and his team (2015) [10] reported lower PPOP intensity in PG group, with lower incidences of moderate to severe PPOP, lower incidence of the neuropathic component. Maybe, in case of thoracotomy, postoperative epidural analgesia had a protective effect, reducing neuropathic component of PPOP and, by this, a lower impact of PG on preventing PPOP.

Three clinical studies tested the presence of neuropathic component of PPOP [10, 20, 22] and, in all of them were in favor of PG study groups.

Seven studies evaluated functionality no later than 6 weeks [9, 11, 13, 17, 18, 22]: 5 of them reported a better functioning and quality of life [11, 13, 17, 18, 22] and just Clarke H. and his team (2015) [9] did not notice an improvement of functionality at 3 months after surgery. The last mentioned study followed PG effects on surgical population of total hip arthroplasty, which is a type of intervention with recognized high risk of pain chronicisation.

Effectiveness of PG on APOP, on subacute postoperative pain and analgesic consumption in early postoperative period

Regardless the type of surgery, APOP management is a natural part of the postoperative period. Beside patient's comfort and satisfaction, APOP relief is very important in an effort to actively involve patient in the rehabilitation process (effective breathing, mobilization, etc.) and prevention complications: pulmonary (atelectasis, pneumonia, stasis of lung secretions),

Tabelul 2. Caracteristicile studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Tip studiu	Intervenția Anestezia	Medicamente vs. loturi	Parametri înregistrați
Clarke H. (2015) [9] n=184	P R DO PC	Artroplastie totală de șold. AS	PG + CEL PL + CEL	Prevalența DPOP și funcționalitate la 3 luni p/o. DPO acută și efecte adverse. Evaluare: timpul ridicării din pat, urcarea scărilor, proba de mers 6 min, scorul WOMAC (peste 4 zile, 6 săptămâni și 3 luni postoperator).
Brulotte V. (2015) [10] n=99	P DO PC	Toracotomie electivă. AG + AP	PG PL	Prevalența și intensitatea DPOP. DPO acută și efecte adverse, necesarul de analgezice, scorul BPI, testarea componentului neuropat al durerii (imediat p/o și la 3 luni).
Choi Y. (2013) [11] n=108	P R DO PC	Chirurgie spinală (lomboară). AG	PG + PL PL + PL PG + DEX	Intensitatea DPO (repaos/mișcare); necesarul de analgezice. Evaluare: sala de trezire, la 12, 24, 48, 72 ore p/o. Efecte adverse – sedare, vertij, tulburări vizuale. Intensitatea DPOP (lomboară, membrele inferioare) și funcționalitate zilnică la 1, 3, 6 luni p/o.
Fassoulaki A. (2012) [12] n=80	P R DO PC	Histerectomie și miomectomie tradițională. AG	PG PL	Consum de morfină primele 48 ore p/o. Intensitate DPO acută (repaos/tuse) la 2, 4, 8, 24, 48 ore. Efecte adverse – sedare, vertij, diplopie, ataxie, tulburări vizuale. Prevalența DPOP la 1 și 3 luni p/o.
Khurana G. (2014) [13] n=90	P R DO PC	Chirurgie spinală. AG	PG G PL	Intensitatea DPO / DPOP (0, 3, 6, 12, 24, 36, 48 și 72 ore p/o, 3 luni p/o), funcționalitatea cotidiană, calitatea vieții.
Mishra A. (2013) [15] n=50	P R	Toracotomie posterolaterală. Nespecificată	PG DS	Intensitatea DPO la 0, 1, 7 zi, la 3, 6, 12, 24 săptămâni. Prevalența DPOP.
Joshi S. (2013) [16] n=40	P R DO PC	By-pass aorto-coronarian. AG	PG PL	Intensitate DPO și DPOP (0, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 ore și la 1, 3 luni p/o). Prevalența DPOP.
Carmichael N. (2013) [17] n=47	P R DO PC	Artroplastie totală de șold. AS	PG + CEL PL	Intensitatea durerii preoperator și imediat p/o. Prevalența DPOP. Funcționalitatea la 6 săptămâni p/o.
Gianesello L. (2012) [18] n=60	P R DO PC	Chirurgie spinală decompresivă. AG	PG PL	Intensitatea DPO (repaos/mișcare) la 1, 4, 8, 12, 24, 48 ore p/o. Efecte adverse. Scorul EuroQoL (starea generală a sănătății) la 3 luni și la 1 an după externare.
Fawzi H. (2014) [19] n=60	P R DO PC	Toracotomie. AG	PG PL	Prevalența DPOP 3, 6 luni p/o. Consumul nictimeral de morfină, durata spitalizării, complicațiile sistemice postoperatorii.
YaDeau J. (2015) [20] n=120	P R DO PC	Artroplastie totală de genunchi. AS	PG PL	Intensitatea DPO (flexie membru) săptămâna 1, 2, 3 săptămâni p/o. Consumul nictimeral de analgezice opioide. Prezența componentului neuropat. Scor de satisfacție.
Konstantatos A. (2016) [21] n=100	P R DO PC	Toracoscopie video-asistată. AG	PG PL	Intensitatea DPO (inspir adânc) 1-6 zile și 9 luni p/o. Consumul de analgezice opioide în ziua 1-6 p/o. VEMS la externare. Calitatea recuperării, scorul SF-12 (sănătatea mentală și fizică) la 9 luni p/o.
Dolgun H. (2014) [22] n=54	P NR O	Chirurgie spinală (lomboară). Nespecificat	PG G	Scorul LANSS, intensitatea DPO, scorul ODI preoperator, la 3 zile, 6 luni și 1 an p/o.
Yoshimura N. (2015) [23] n=50	P R SP	Toracotomie. AG + AP	PG + A + C A + C	Intensitatea DPO (repaos și tuse) la 2 zile p/o. Prevalența și intensitatea DPOP (repaos și tuse) la 12 săptămâni. Calitatea somnului timp de 12 săptămâni. Efecte adverse.
NCT00663962 (2016) [24] n=15	P R DO PC	Toracotomie. AG	PG PL	Prevalența DPOP la 2 luni.

Notă: P – prospectiv; R – randomizat; NR – nerandomizat; DO – dublu orb; PL – placebo; PC – placebo controlat, SP – serii paralele; O – observațional; AG – anestezie generală; AS – anestezie spinală; AP – anestezie peridurală; DPO – durere postoperatorie; DPOP – durere postoperatorie persistentă; p/o – postoperator; A – acetaminofen (paracetamol); C – codeină; PG – pregabalina, G – gabapentină; DEX – dexmetazon; CEL – celecoxib; DS – diclofenac sodic; SVA – scor vizual analogic. SVN – scor vizual numeric; BPI – Brief Pain Inventory; ODI – index dizabilitate Oswestry; SF-12 – forma scurtă a chestionarului de evaluarea a calității vieții; WOMAC – scor al indexului osteoartritei; EuroQoL – chestionar evaluator al stării generale de sănătate și calității vieții.

Table 2. Characteristics of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Type of study	Surgery Anesthesia	Medication vs. groups	Outcomes
Clarke H. (2015) [9] n=184	P R DB PC	Total hip arthroplasty. SA	PG + CEL PL + CEL	PPOP incidence and functionality at 3 months p/o. APOP and side effects. Evaluation: time of get-up-and-go-test, the stairs test, the 6 minutes walk test, WOMAC score (after 4 days, 6 weeks and 3 months p/o).
Brulotte V. (2015) [10] n=99	P DB PC	Elective thoracotomy. GA + PA	PG PL	PPOP intensity and incidence. APOP intensity and side effects, analgesic consumption, BPI score, testing of neuropathic component of pain (immediately p/o and at 3 months after surgery).
Choi Y. (2013) [11] n=108	P R DB PC	Spinal surgery (lumbar). GA	PG + PL PL + PL PG + DEX	PPOP intensity (rest/movement); analgesic necessity. Evaluation: recovery room, at 12, 24, 48, 72 hours p/o. PG side effects: sedation, dizziness, and visual disturbances. PPOP intensity (lumbar, inferior members) and functionality in terms of daily activity at 1, 3, 6 months p/o.
Fassoulaki A. (2012) [12] n=80	P R DB PC	Traditional hysterectomy and myomectomy. GA	PG PL	First p/o 48 hours morphine consumption. APOP (rest/ cough) at 2, 4, 8, 24, 48 hours. Side effects (sedation, dizziness, diplopia, ataxia, visual disturbances). PPOP incidence at 1 and 3 months after surgery.
Khurana G. (2014) [13] n=90	P R DB PC	Spinal surgery. GA	PG G PL	APOP/PPOP intensity (0, 3, 6, 12, 24, 36, 48 and 72 hours p/o, 3 months p/o), long time functionality and quality of life.
Mishra A. (2013) [15] n=50	P R	Posterolateral thoracotomy. Not specified.	PG DS	APOP intensity at p/o days 0, 1, 7 and 3, 6, 12, 24 weeks after surgery. PPOP incidence.
Joshi S. (2013) [16] n=40	P R DB PC	Aorto-coronary bypass. GA	PG PL	APOP and PPOP intensity (0, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hours and at 1, 3 months p/o). PPOP intensity.
Carmichael N. (2013) [17] n=47	P R DO PC	Total hip arthroplasty. SA	PG + CEL PL	Preoperative pain and APOP intensities. PPOP incidence. Functionality at 6 weeks after surgery.
Gianesello L. (2012) [18] n=60	P R DB PC	Decompressive spinal surgery. GA	PG PL	APOP intensity (rest/movement) at 1, 4, 8, 12, 24, 48 hours p/o. Side effects. Euro-QoL questionnaire (general health) 3 months and 1 year after discharge.
Fawzi H. (2014) [19] n=60	P R DB PC	Thoracotomy. GA	PG PL	PPOP incidence at 3, 6 months after surgery. Morphine consumption 24 hours, length of hospitalization, systemic p/o complications.
YaDeau J. (2015) [20] n=120	P R DB PC	Total knee arthroplasty. SA	PG PL	APOP intensity (flexion) day 1, 3 and 2 weeks p/o, 24 hours opioid consumption. Testing of neuropathic component. Score of satisfaction.
Konstantatos A. (2016) [21] n=100	P R DB PC	Video-assisted thoracoscopic surgery. GA	PG PL	APOP intensity (deep breath) p/o days 1-6 and 9 months p/o. Opioid necessity during first 6 day postoperatively. VEMS at discharge. quality of recovery, mental and physical health (SF-12) at 9 months postoperatively.
Dolgun H. (2014) [22] n=54	P NR O	Spinal surgery (lumbar). Not specified.	PG G	LANSS scale, APOP intensity, preoperative ODI score, also at p/o day 3, at 6 months and 1 year after surgery.
Yoshimura N. (2015) [23] n=50	P R PS	Thoracotomy. GA + P	PG + A + C A + C	APOP (rest and movement) at second postoperative day. PPOP intensity (rest and movement) and incidence at 12 weeks after surgery. Sleep quality during 12 weeks after surgery. Frequency of side effects.
NCT00663962 (2016) [24] n=15	P R DB PC	Thoracotomy. GA	PG PL	PPOP post thoracotomy at 2 months after surgery.

Note: P – prospective; R – randomized; NR – non randomized; DB – double blinded; PL – placebo; PC – placebo controlled, PS – parallel series; O – observational; GA – general anesthesia; SA – spinal anesthesia; PA – epidural anesthesia; APOP – acute postoperative pain; PPOP – persistent postoperative pain; p/o – postoperative; A – acetaminophen (paracetamol); C – codeine; PG – pregabalin, G – gabapentin; DEX – dexamethasone; CEL – celecoxib; DS – diclofenac sodium; VAS – visual analogue scale; NRS – numerical rating pain scale; BPI – Brief Pain Inventory; ODI – Oswestry disability index; SF-12 – Short Form Health Survey; WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; EuroQoL – instrument measuring quality of life.

Tabelul 3. Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Clarke H. (2015) [9]	2 ore preoperator: CEL 400 mg + PG 150 mg p.o. Postoperator: CEL 200 mg p.o. × 2 ori – 3 zile PG 75 mg p.o. × 2 ori – 7 zile PCA Morfină 24 de ore.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> DPO repaos/mişcare, funcționalitate fizică, incidența DPOP la 3 luni p/o, intensitatea DPOP la 3 luni, scorul de anxietate HADS la ziua 4 p/o, la 1,5 și 3 luni p/o., scor depresie la 1,5 și 3 luni p/o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Scor depresie ziua 4 p/o: lot PG (3,9±3,1) vs. placebo (5,0±3,8), p=0,048. Consum M 24 ore p/o (mg): lot PG (39,9±28,1) vs. placebo (54,0±31,2), p<0,001. Intensitate durerii la ziua 7 p/o: PG < placebo, p<0,01. Necesar de opioizi p.o.: PG < placebo, p<0,05.	Administrarea perioperatorie de PG nu ameliorează mai bine durerea sau funcționalitatea fizică la 6 săptămâni și 3 luni p/o, însă reduce necesarul de analgezic opioid și scorurile zilnice ale durerii în prima săptămână după externare.
Brulotte V. (2015) [10]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. Intraoperator A 1300 mg i.v. Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 4 zile A 650 mg p.o. × 4 ori q.s. H s.c. / p.o. – la necesitate B + F (epidural)	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO și necesarul suplimentar analgezice opioide, activitatea cotidiană, frecvența efectelor adverse (greață, vomă, vertijie, sedare). <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPOP 3 luni p/o: PG (62%) vs. placebo (37%), p=0,01. Intensitatea >4 puncte ale DPOP 3 luni p/o: PG (23%) vs. (39%), p=0,01. Caracter neuropat al durerii: PG (26%) vs. placebo (67%), p=0,01. Au necesitat tratament pentru DPOP: PG < placebo. Tulburări de somn: PG < placebo.	PG nu reduce suplimentar intensitatea DPO. Prevalență mai joasă a DPOP de la moderată spre severă, necesar comparativ mai mic de analgezice, mai rar durere cu caracter neuropat în lotul PG.
Choi Y. (2013) [11]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. DEX 16 mg i.v. Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 3 zile K 30 mg i.v. F 0,1 μg/kg i.v. + 0,4 μg/kg/oră i.v. – 2 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. PG + DEX vs. placebo):</i> DPO la repaus și la mișcare, frecvența efectelor adverse, durere lombară în timpul activităților zilnice la 1 și 3 luni p/o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO 24 ore p/o: PG + DEX < placebo, p=0,011. Analgezie suplimentară la 48 de ore p/o: PG și PG + DEX < placebo, p=0,005. Durere lombară în activitatea zilnică la 6 luni p/o: PG + DEX < placebo, p=0,048. Activitate cotidiană: PG + DEX (55%) vs. placebo (20%), p=0,006.	Administrarea preempitivă a PG reduce DPO. Calitatea analgeziei și revenirea la activitatea cotidiană: PG + DEX > PG.
Fassoulaki A. (2012) [12]	1 zi preoperator PG 150 mg p.o. × 3 ori Postoperator PG 150 mg p.o. × 3 ori – 5 zile PCA Morfină – 48 ore A 500 mg p.o. × 3 ori zilele 3-5 C 30 mg p.o. × 3 ori zilele 3-5	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea durerii în repaus și la tuse, consumul de analgezice către zilele 3, 4 și 5 p/o, scorul de sedare și anxietate, DPOP la 1 și 3 luni p/o, sensibilitatea pericicatriceală. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Consum de morfină primele 48 ore p/o: PG < placebo, p=0,0001. Vertijie: 29% vs. 58%; ataxie: 0% vs. 18%; tulburări vizuale: 6% vs. 26%; diplopie 0% vs. 26% – toate, respectiv, placebo vs. PG.	PG reduce consumul de morfină în primele 48 ore p/o, fără a influența consumul de analgezice la distanță de 1-3 luni p/o și fără efecte marcate asupra durerii acute, tardive sau cronice.

Table 3. Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Clarke H. (2015) [9]	2 hours preoperative: CEL 400 mg + PG 150 mg p.o. Postoperative: CEL 200 mg p.o. × b.i.d. – 3 days PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 7 days PCA Morphine first 24 hours.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP at rest/movement and physical functioning, PPOP incidence and intensity at 3 months p/o, HADS anxiety scores on p/o day 4, 6 weeks, 3 months after surgery, depression score at 1,5 and 3 months p/o. <i>Semnificative differences between study groups:</i> Depression score at 4 p/o day: PG group (3.9±3.1) vs. placebo (5.0±3.8), p=0.048. 24 hours M consumption (mg): PG group (39.9±28.1) vs. placebo (54.0±31.2), p<0.001. APOP intensity p/o day 7: PG < placebo, p<0.01. Need of p/o opioid: PG < placebo, p<0.05.	Perioperative PG administration does not ameliorate pain or physical functioning at 6 weeks and 3 months p/o, but reduces opioid consumption and p/o daily pain intensities with reduction of opioid need during first week after discharge.
Brulotte V. (2015) [10]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. Intraoperative A 1300 mg i.v. Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 4 days; A 650 mg p.o. × 4 times q.s. H s.c. / p.o. – at request B + F (epidural)	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity, need of supplementary analgesics, daily activities, side effects frequency (nausea, vomiting, dizziness, sedation). <i>Semnificative differences between study groups:</i> PPOP 3 months p/o: PG (62%) vs. placebo (37%), p=0.01. PPOP intensity >4 at 3 months p/o: PG (23%) vs. placebo (39%), p=0.01. Neuropathic characteristics of PPOP: PG (26%) vs. placebo (67%), p=0.01. Need PPOP relief: PG < placebo. Sleep disturbances: PG < placebo.	PG did not reduce the incidence of post thoracotomy syndrome. But, in PG group were registered lower incidence of moderate to severe PPOP, reduced total doses of analgesics needed, less neuropathic character of PPOP.
Choi Y. (2013) [11]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. DEX 16 mg i.v. Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 3 days; K 30 mg i.v. F 0.1 µg/kg i.v. + 0.4 µg/kg/hour i.v. – 2 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. PG + DEX vs. placebo):</i> APOP (rest/movement), side effects frequency, lumbar pain during daily activities at 1 and 3 p/o months. <i>Semnificative differences between study groups:</i> APOP intensity first 24 hours: PG + DEX < placebo, p=0.011. Supplementary analgesia need 48 hours p/o: PG and PG + DEX < placebo, p=0.005. Lumbar pain during daily activities 6 months p/o: PG + DEX < placebo, p=0.048. Return to normal daily activities: PG + DEX (55%) vs. placebo (20%), p=0.006.	Preemptive administration of PG reduces APOP. Analgesia quality and return to daily activities: PG + DEX > PG.
Fassoulaki A. (2012) [12]	Preoperative first day PG 150 mg p.o. × t.i.d. Postoperative PG 150 mg p.o. × t.i.d – 5 days PCA Morphine – 48 hours A 500 mg p.o. × t.i.d. days 3-5 C 30 mg p.o. × t.i.d. days 3-5	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Pain intensity (rest/movement), analgesic consumption at p/o days 3, 4 and 5, sedation and anxiety scores, PPOP intensity at 1 and 3 months p/o, sensibility around scar. <i>Semnificative differences between study groups:</i> Morphine consumption in first p/o 48 hours: PG < placebo, p=0.0001. Dizziness: 29% vs. 58%; ataxia: 0% vs. 18%; visual disturbances: 6% vs. 26%; diplopia 0% vs. 26% – all of them, respectively, placebo vs. PG.	PG in administered doses reduces morphine consumption during first p/o 48 hours, but does not influence analgesics consumption at 1-3 months after surgery and has no evident effects on APOP or PPOP.

Tabelul 3 (continuare). Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Khurana G. (2014) [13]	1 oră preoperator PG 75 mg p.o. – 1 dată, sau G 300 mg p.o. – 1 dată, sau Placebo p.o. – 1 dată Intraoperator DS 75 mg i.v. Postoperator PG 75 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, sau G 300 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, sau Placebo p.o. × 3 ori – 7 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. G vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO repaos/mișcare: PG și G < placebo. Durata analgeziei p/o: PG (11,8±3,7) vs. G (10,7±4,9) vs. placebo (5,6±2,3) ore, p=0,0001. Consum de analgezice p/o: PG și G < placebo, p=0,0001. Stare fizică excelentă: PG (43,3%) vs. placebo (6,6%).	Administrarea perioperatorie a PG se asociază cu intensități reduse ale DPO și scoruri funcționale îmbunătățite la 3 luni p/o.
Mishra A. (2013) [15]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. Postoperator PG 150 mg p.o. peste 12 ore PG 150 mg p.o. × 1 dată – 21 zile DS 75 mg p.o. × 3 ori – 7 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO ziua 0, 1 și 7. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO la 3 săptămâni: PG (3,9±2,6) vs. placebo (6,1±2,4) puncte, p<0,05; la 6 săptămâni: PG (2,1±1,8) vs. placebo (5,0±2,1); la 12 săptămâni: PG (1,2±1,0) vs. placebo (4,0±2,1); la 24 de săptămâni: PG (0,3±0,7) vs. placebo (2,7±1,8), p<0,001. Analgezic suplimentar: PG (10,3±3,2) vs. placebo (51,9±17,3), p<0,001.	PG este un medicament eficient și sigur pentru reducerea DPOP după toracotomie.
Joshi S. (2013) [16]	2 ore preoperator PG 150 mg p.o. × 1 dată Postoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 2 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO la 1 și 3 luni p/o. Durata de spitalizare. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO la 0, 4, 6, 12, 24, 36, 48 ore p/o: PG < placebo, p<0,05.	PG, administrată perioperator, reduce intensitatea DPO, consumul de tramadol p/o cu 60%. Influența asupra DPOP nesemnificativă.
Carmichael N. (2013) [17]	Preoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 14 zile CEL 100 mg p.o. × 2 ori – 14 zile Postoperator PCA Morfină PG 75 mg p.o. × 2 ori – 21 zile CEL 100 mg p.o. × 2 ori – 21 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Consum de M: PG (144,2±85,0 mg) vs. placebo (177,6±101,0) mg, p=0,32. Mers timp de 6 min la 6 săptămâni p/o: PG (397,0±76,6 m) vs. placebo (397,5±83,9 m). <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Durere, ziua 1 și săptămâna 6 p/o: PG < placebo, p<0,01. Scor WOMAC: PG < placebo, p<0,01.	Pregabalina ameliorează calitatea analgeziei și funcționalitatea după artroplastia totală de șold.
Gianesello L. (2012) [18]	1 oră preoperator PG 300 mg p.o. – 1 dată Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 2 zile K 30 mg i.v. – 2 zile M i.v. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Calitatea vieții la 1 an postoperator. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO (repaus, la mișcare): PG < placebo, p<0,005. Consum de morfină p/o: PG < placebo, p<0,005. Calitatea vieții la 3 luni postoperator: PG < placebo.	PG reduce DPO în repaus și la mișcare după chirurgia spinală majoră, scade consumul de opioizi, cu reducerea frecvenței efectelor lor adverse.
Fawzi H. (2014) [19]	Preoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 5 zile Postoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 5 zile A 1000 mg p.o. × 4 ori – 5 zile T 50 mg p.o. × 3 ori – 5 zile M 0,1 mg/kg i.v. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO: PG < placebo; Consum morfină: PG (26,2±4,6 mg) vs. placebo (41,8±8,2 mg), p<0,001. Incidența DPOP la 3 și 6 luni, respectiv: PG: (10% și 6,7%) vs. placebo (60% și 40%), p<0,001 și, respectiv, p<0,002. Durata spitalizării: PG (8 [7–8] zile) vs. placebo (10 [9–10] zile), p<0,001.	PG reduce intensitatea DPO, consumul p/o de opioizi și incidența DPOP la 3 și 6 luni.
YaDeau J. (2015) [20]	Preoperator PG 100 vs. 200 vs. 300 mg p.o. seara Postoperator PG 50 sau 100 sau 150 mg p.o. × 2 ori – 14 zile, apoi – 50 sau 100 sau 150 mg p.o. × 1 ori – 2 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> DPO zi 1 și 14 (flexie și repaus); consumul de analgezice opioide postoperator. Incidența DPOP la 3 luni. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Spectrul și frecvența efectelor adverse: proporționale cu doza PG.	Fără nici un beneficiu suplimentar, indiferent de parametrul studiat. Reduce satisfacția pacienților din cauza efectelor secundare ale PG, proporțional cu doza.

Table 3 (continuation). Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Khurana G. (2014) [13]	1 hour preoperative PG 75 mg p.o. – once, or G 300 mg p.o. – once, or Placebo p.o. – once. Intraoperative DS 75 mg i.v. Postoperative PG 75 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, or G 300 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, or Placebo p.o. × t.i.d. – 7 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> APOP rest/movement: PG and G < placebo. Duration of p/o analgesia: PG (11.8±3.7) vs. G (10.7±4.9) vs. placebo (5.6±2.3) hours, p=0.0001. P/o analgesics consumption: PG and G < placebo, p=0.0001. Excellent physical state: PG (43,3%) vs. placebo (6,6%).	Perioperative PG administration is associated with reduced APOP intensities and better functional scores at 3 months after surgery.
Mishra A. (2013) [15]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. Postoperative PG 150 mg p.o. after 12 hours PG 150 mg p.o. × once – 21 days DS 75 mg p.o. × t.i.d. – 7 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity at p/o days 0, 1 and 7. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP at 3 weeks p/o: PG (3.9±2.6) vs. placebo (6.1±2.4) points, p<0.05; at 6 weeks: PG (2.1±1.8) vs. placebo (5.0±2.1); at 12 weeks: PG (1.2±1.0) vs. placebo (4.0±2.1); at 24 weeks: PG (0.3±0.7) vs. placebo (2.7±1.8), p<0.001. Supplementary analgesics: PG (10.3±3.2) vs. placebo (51.9±17.3), p<0.001.	PG is an efficient and safe drug for reducing post thoracotomy pain syndrome.
Joshi S. (2013) [16]	2 hours preoperative PG 150 mg p.o. × once Postoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 2 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity at 1 and 3 months p/o. Duration of hospitalization. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP at 0, 4, 6, 12, 24, 36, 48 hours p/o: PG < placebo, p<0.05.	Perioperative PG administration reduces APOP intensity, reduces p/o tramadol consumption with 60%. Efficacy on the PPOP was not significant.
Carmichael N. (2013) [17]	Preoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 14 days CEL 100 mg p.o. × b.i.d. – 14 days Postoperative PCA Morphine PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 21 days CEL 100 mg p.o. × b.i.d. – 21 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Morphine consumption: PG (144.2±85.0 mg) vs. placebo (177.6±101.0) mg, p=0.32. 6 minutes walking test at 6 weeks p/o: PG (397.0±76.6 m) vs. placebo (397.5±83.9 m). <i>Significant differences between study groups:</i> Pain, p/o day 1 and 6 weeks p/o: PG < placebo, p<0.01. WOMAC score: PG < placebo, p<0.01.	Administration of PG and celecoxib relieves pain and improves functionality after total knee arthroplasty.
Gianesello L. (2012) [18]	1 hour preoperative PG 300 mg p.o. – once Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 2 days K 30 mg i.v. – 2 days M i.v. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Quality of life at 1 year p/o. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity (rest, movement): PG < placebo, p<0.005. P/o Morphine consumption: PG < placebo, p<0.005. Quality of life at 3 months p/o: PG < placebo.	PG reduces APOP at rest and at movement after major spinal surgery, reduces opioid consumption and incidence of their side effects.
Fawzi H. (2014) [19]	Preoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 5 days Postoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 5 days A 1000 mg p.o. × 4 times – 5 days T 50 mg p.o. × t.i.d. – 5 days M 0.1 mg/kg i.v. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity: PG < placebo; Morphine consumption: PG (26.2±4.6 mg) vs. placebo (41.8±8.2 mg), p<0.001. PPOP incidence at 3 and 6 months, respective: PG: (10% and 6.7%) vs. placebo (60% and 40%), p<0.001 and, respective, p<0.002. Duration of hospitalization: PG (8 [7–8] days) vs. placebo (10 [9–10] days), p<0.001.	PG reduces APOP intensity, opioid consumption and incidence at PPOP at 3 and 6 months after surgery.
YaDeau J. (2015) [20]	Preoperative PG 100 vs. 200 vs. 300 mg p.o. in the evening Postoperative PG 50 or 100 or 150 mg p.o. × b.i.d. – 14 days, then – 50 or 100 or 150 mg p.o. × once – 2 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP at p/o day 1 and 14 (flexion and rest); p/o opioid analgesics consumption. PPOP prevalence at 3 months. <i>Significant differences between study groups:</i> Variability and frequency of side effects: proportional to the PG dosage.	PG had no supplementary beneficial effects on any of studied outcomes. Proportional to the used dose, PG reduces patient' satisfaction because of its side effects.

Tabelul 3 (continuare). Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Konstantatos A. (2016) [21]	Preoperator PG 300 mg p.o. × 1 dată Postoperator PG 300 mg p.o. – 5 zile A 1000 mg p.o. × 4 ori – 5 zile PCA Morfină, apoi – OXY p.o. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Consum de opioizi, 6 zile p/o: PG (402±373 mg) vs. placebo (477±421 mg), p=0,35. DPOP 3 luni p/o: PG (37%) vs. placebo (21%), p=0,12. DPOP 9 luni p/o: PG (10%) vs. placebo (6%), p=0,12. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> –	Administrarea perioperatorie de 6 zile a PG nu reduce durerea, nu accelerează recuperarea și nu ameliorează calitatea vieții la 9 luni după toracoscopia videoasistată.
Dolgun H. (2014) [22]	<i>Postoperator (LANSS >12 puncte):</i> PG 50 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, apoi PG 100 mg p.o. × 3 ori – 14-28 zile, PG 200 mg p.o. × 3 ori q.s., sau PG 300 mg p.o. × 2 ori q.s., sau G 300 mg p.o. × 1 ori – 1 zi, apoi G 300 mg p.o. × 2 ori – 1 zi, apoi G 300 mg p.o. × 3 ori – 1 zi, apoi – 900-1800 mg p.o. pe zi q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. G):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> LANSS ziua 3 p/o: PG (12→14) vs. G (12→16) puncte, p<0,001. LANSS 6 luni p/o: PG (14→10) vs. G (16→12) puncte, p<0,001. LANSS 12 luni p/o: PG (10→4) vs. G (12→5) puncte, p<0,001.	PG și G reduc sensibilitatea centrală perioperatorie și durerea postchirurgicală neuropată timpurie. PG și G au ameliorat durerea neuropată și au contribuit la împiedicarea tranziției de la durerea acută la cea cronică la distanță de 1 an de la discotomia lombară.
Yoshimura N. (2015) [23]	Postoperator (după peridurală) (A 400 mg p.o. + C 20 mg p.o.) ± PG 75 mg p.o. × 3 ori – 14 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO repaus, ziua 14: PG (16,3±15,0) vs. placebo (29,5±21,9) mm, p=0,02 Intensitatea DPO tuse, ziua 14: PG (28,8±25,9) vs. placebo (45,2±20,9) mm, p=0,02 DPO la 12 săptămâni p/o: PG 10,1 (95% CI: 3,8 – 16,4) vs. placebo 18,5 (95% CI: 9,8 – 27,3) mm, p=0,02. Fără DN p/o: PG (88%) vs. placebo (48%), p=0,001.	Administrarea în p/o a PG reduce eficient durerea post-toracotomie.
NCT00663962 (2016) [24]	1 oră preoperator PG 150 sau 300 mg p.o. × 1 ori Postoperator PG 150 sau 300 mg p.o. × 2 ori – 7 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG 150 vs. PG 300):</i> – Niciun caz înregistrat de DPOP după toracotomie la 21 de luni p.o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> –	Nicio diferență la 21 luni postoperatoriu.

Notă: DPO – durere postoperatorie; DPOP – durere postoperatorie persistentă; DN – durere neuropată; p/o – postoperator; p.o. – administrare orală; A – acetaminofen (paracetamol); C – codeină; K – ketorolac; PG – pregabalina, G – gabapentina; DEX – dexametazon; CEL – celecoxib; OXY – oxicondonă; M – morfină; H – hidromorfonă; B – bupivacaină; F – fentanil; DS – diclofenac sodic; WOMAC – scor al indexului osteoartritei; LANSS – scorul Leads pentru aprecierea semnelor și simptomelor neuropate; HADS – scorul anxietății și depresiei pacientului spitalizat; PCA – analgezie controlată de pacient.

bronșice), cardiovasculare (creșterea consumului de oxigen, tahicardie), musculoscheletale (slăbiciune musculară), stres și hiperglicemie. Durerea postoperatorie intensă este un important factor de risc pentru eșuarea cupării durerii, tergiversarea restabilirii funcționalității și DPOP. Impactul PG asupra DPO acute a fost testat în 13 din studiile selectate [9, 10-13, 15-20, 23], iar asupra DPO subacute – doar într-un singur studiu [20]. Opt studii au raportat intensități reduse ale DPO în loturile PG [9, 11, 13, 16-19, 23]; unul a raportat reducerea intensității DPO doar în repaus, intensitatea DPO la mișcare fiind fără diferențe între loturile PG vs. placebo [10]. Patru studii clinice nu au detectat reducerea intensității DPO în lotul cu PG [12, 15, 20, 21]. Oricum, Societatea Americană de Durere (l. engl. *The American Pain Society*) recomandă administrarea PG în cazul procedurilor chirurgicale cu risc crescut de durere [25].

cardiovascular (increased oxygen consumption, tachycardia), musculoskeletal (muscle weakness), stress and hyperglycemia. Existence of preoperative pain and intensiveness of APOP represents important risk factors for having difficulties in postoperative pain relief, longer recovery, delayed restore of functionality and PPOP. The impact of PG on APOP was tested in 13 from 15 included clinical studies [9, 10-13, 15-20, 23], on subacute postoperative pain just in one clinical trial [20]. Eight studies reported reduced APOP intensities in PG groups [9, 11, 13, 16-19, 23], one revealed lower APOP intensity just at rest, with no statistical differences between PG and placebo groups regardless pain at movement [10]. Four research papers did not detect reduced APOP intensities in PG groups [12, 15, 20, 21]. Anyway, The American Pain Society recommends PG administration in case of surgical procedures known to be with high risk of pain [25].

Table 3 (continuation). Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Konstantatos A. (2016) [21]	Preoperative PG 300 mg p.o. × once Postoperative PG 300 mg p.o. – 5 days A 1000 mg p.o. × 4 times – 5 days PCA Morphine, then – OXY p.o. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Opioid consumption, 6 days p/o: PG (402±373 mg) vs. placebo (477±421 mg), p=0.35. PPOP 3 months p/o: PG (37%) vs. placebo (21%), p=0.12. PPOP 9 months p/o: PG (10%) vs. placebo (6%), p=0.12. <i>Significant differences between study groups:</i> –	Perioperative administration of PG for 6 days does not reduce pain intensity, does not improve p/o recovery and quality of life at 9 months after video-assisted thoracoscopy.
Dolgun H. (2014) [22]	<i>Postoperative (score LANSS >12):</i> PG 50 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, then PG 100 mg p.o. × t.i.d. – 14-28 days, PG 200 mg p.o. × t.i.d. q.s., or PG 300 mg p.o. × b.i.d. q.s., or G 300 mg p.o. × once – 1 day, then G 300 mg p.o. × b.i.d. – 1 day, then G 300 mg p.o. × t.i.d. – 1 day, then – 900-1800 mg p.o. once q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> LANSS p/o day 3: PG (12→14) vs. G (12→16) score, p<0.001. LANSS p/o day 6: PG (14→10) vs. G (16→12) score, p<0.001. LANSS p/o day 12: PG (10→4) vs. G (12→5) score, p<0.001.	PG and G reduce perioperative central sensitization and acute postsurgical neuropathic pain. Also, PG and G reduced neuropathic pain intensity and had effect on preventing transition of acute to chronic at 1 year after lumbar discectomy intervention.
Yoshimura N. (2015) [23]	Postoperative (after peridural) (A 400 mg p.o. + C 20 mg p.o.) ± PG 75 mg p.o. × t.i.d. – 14 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity at rest, p/o day 14: PG (16.3±15.0) vs. placebo (29.5±21.9) mm, p=0.02 APOP intensity at coughing, p/o day 14: PG (28.8±25.9) vs. placebo (45.2±20.9) mm, p=0.02 APOP at 12 weeks: PG 10.1 (95% CI: 3.8 – 16.4) vs. placebo 18.5 (95% CI: 9.8 – 27.3) mm, p=0.02. No NP p/o: PG (88%) vs. placebo (48%), p=0.001.	Postoperative administration of PG reduces efficiently post thoracotomy pain syndrome.
NCT00663962 (2016) [24]	1 hour preoperative PG 150 or 300 mg p.o. × once Postoperative PG 150 or 300 mg p.o. × t.i.d. – 7 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG 150 vs. PG 300):</i> No registered case of PPOP after thoracotomy at 2 months p/o. <i>Significant differences between study groups:</i> –	No significant differences between study groups at 2 months p/o.

Note: APOP – acute postoperative pain; PPOP – persistent postoperative pain; NP – neuropathic pain; p/o – postoperative; p.o. – oral administration; A – acetaminophen (paracetamol); C – codeine; K – ketorolac; PG – pregabalin, G – gabapentin; DEX – dexamethasone; CEL – celecoxib; OXY – oxycodone; M – morphine; H – hydromorphone; B – bupivacaine; F – fentanyl; DS – diclofenac sodium; WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; LANSS – LANSS – Leads Assessment Neuropathic Signs and Symptoms Scale; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; PCA – patient controlled analgesia;

Șapte studii au urmărit necesarul suplimentar de analgezi-
ce în perioada postoperatorie imediată [9, 10-12, 15, 18, 19] și
în toate lotul cu PG a avut nevoie de mai puțină suplimentare
a analgeziei.

Evaluarea efectelor adverse ale PG

Opt studii clinice au urmărit efectele adverse ale PG [9-13,
18, 20, 23]. Ele au fost prezente în toate studiile, dar, doar în
studiul lui YaDeau J. (2015) [20], au fost raportate ca deran-
jante și care au redus din scorul de satisfacție al pacienților.
Greața și voma sunt efecte adverse, asociate opioizilor. Însă,
așa cum asocierea PG la analgezia multimodală a redus din
consumul opioizilor, efectele adverse menționate s-au ob-
servat mai rar. Astfel, în studiul lui Giansello L. (2012) [18],
greața, voma și constipația s-au înregistrat mai des în lotul
placebo, iar în ceea ce privește sedarea sau depresia respira-
torie – nu au fost diferențe între loturi. Din contra, au fost studii

Seven studies counted supplementary need of analgesics
in immediate postoperative period [9, 10-12, 15, 18, 19] and
all of them reported lower necessity of supplementary analge-
sia in PG groups.

Evaluation of PG side effects

Eight studies registered PG side effects [9-13, 18, 20, 23].
They were present in all of the cited clinical trials, but only
YaDeau J. and colleagues (2015) [20] reported them as be-
ing disturbing and reduced from patients' satisfaction rates.
Nausea and vomiting are frequent side effects of opioid drugs.
But, in case of multimodal analgesia with PG inclusively, it was
registered a reduced opioid consumption and, mentioned side
effects were observed rarely. So, in Giansello L. and colleagues
(2012) [18] study nausea, vomiting and constipation were
noticed more fervently in *placebo* group, regardless sedation
or respiratory depression there were no differences between

în care pacienții din lotul PG, după ce au fost înrolați în studiu, și-au retras acordul de a continua din cauza efectelor adverse: 2 pacienți [17], 4 pacienți [9], 9 pacienți [20]. În același timp, pe parcursul derulării cercetărilor, din cauza efectelor adverse similare, au fost retrași pacienți și din lotul *placebo*. Spre exemplu, în număr de 7 – în studiul lui Clarke H. (2015) [9]. În studiul lui Yoshimura N. (2015) [23], efectul ușor sedativ al PG a fost binevenit, pacienții din acest lot înregistrând scoruri evaluative mai înalte ale calității somnului. Anxietatea este un factor de risc (cercetat și dovedit) pentru DPO severă [26]. Prin urmare, PG, prevenind anxietatea, indirect, previne și cronicizarea durerii p/o.

Un singur studiu s-a axat și pe prezența și intensitatea durerii preoperatorii [17]. Carmichael N. și colegii (2013) [17], au studiat efectele preventive ale PG în cazul artroplastiei totale de sold, iar PG a început a fi administrată cu 14 zile înaintea intervenției chirurgicale programate. În dimineața intervenției, grupul cu PG a demonstrat intensități mai joase ale durerii, idem – la 3-4 ore p/o. Durerea cronică preexistentă în preoperator poate amplifica sensitizarea centrală, care se poate produce în timpul sau imediat postincizional. De aceea, pacienții cu durere preoperatorie cronică moderată sau severă, ar trebui să beneficieze de un regim de analgezie multimodal cu mult înainte de incizia propriu zisă, când impulsurile noxiase ating apogeul. Administrarea preemptivă a PG poate contribui la reducerea DPO. Durerea postoperatorie este cauzată de 2 mecanisme distincte ale sensitizării centrale: traumatismul chirurgical acut sau leziunea compresivă de nerv deja preexistentă, produsă de protruzia cronică de disc, în special, la pacienții cu radiculopatii. În această populație de pacienți, la dezvoltarea DPOP contribuie nu doar mecanismele nociceptive și inflamatorii, dar și componentul neuropat [27]. Carmichael N. și colegii (2013) [17], și-au propus să studieze anume acest aspect, însă, nu au adunat în studiu numărul de pacienți pe care și l-au propus inițial. Ei au administrat PG 150 mg/24 ore, combinată cu celecoxib, 14 zile preoperator și alte 21 de zile p/o, după care au obținut o ameliorare a durerii și funcționalității la 6 săptămâni după artroplastie totală de sold. Totuși, testul de mers timp de 6 min nu a dat diferențe pe loturi. Studiile efectuate anterior sugerează că dozele minime eficiente ale PG sunt cuprinse între 225 mg/24 ore și 300 mg/24 ore [17], cu remarcă că sunt asociate mai frecvent cu reacții adverse gen vertije și sedare.

Choi Y. și colegii (2013) [11] au efectuat studiul pe pacienți cu radiculopatie lombosacrală cronică. Ei au raportat beneficii analgezice superioare ale combinației PG și dexametazonă vs. PG în monoterapie, revelând efectul antiinflamator, oferit de dexametazonă.

Discuții

Anual, mai mult de 230 de milioane de persoane din toată lumea beneficiază de cele mai diverse intervenții chirurgicale [28]. Din momentul apariției primelor structuri de management ale durerii și până în prezent, s-a încercat optimizarea managementului DPO [14]. Au fost tentative de a ameliora

study groups. On the contrary, there were studies where after enrollment, patients retracted their consent to continue with the study because of side effects: 2 patients [17], 4 patients [9], 9 patients [20]. At the same time, because of similar side effects, there were lost patients from the *placebo* groups too. For example, it was 7 patients in the study of Clarke H. and his team (2015) [9]. In study of Yoshimura N. team (2015) [23] sedative effect of PG was qualified as a good one and which improved quality of sleep. As we know, anxiety is a recognized risk factor for severe APOP [26]. Thus, preventing anxiety, PG, indirectly prevents chronicisation of APOP.

Just one of 15 included clinical studies searched about existence of pain in preoperative period and its intensity [17]. Carmichael N. and colleagues (2013) [17] studied preventive effects of PG on the surgical model of total hip arthroplasty, with PG administration for 14 days before surgery. In the morning of surgery, PG group had lower pain intensities, the same situation was observed after 3 and 4 hours postoperative. Preexisting preoperative chronic pain can exacerbate central sensitization which can be triggered by incision or immediately after this. Thus, patients with preexisting chronic moderate or severe pain should benefit of multimodal analgesia regimen anticipating surgical incision, when noxious stimuli reach high rates. Preemptive PG administration can reduce APOP intensity. APOP is caused by 2 distinct mechanisms of central sensitization: acute surgical injury and preexisting compressive nerve lesion due to chronic disk protrusion, especially in patients with radiculopathy, waiting for elective surgery. In case of such patients, not only inflammatory and nociceptive mechanisms contribute to PPOP development, but also neuropathic component [27]. In their study, Carmichael N. and colleagues (2013) [17] followed this one aspect, but did not succeed to enroll the proposed from the beginning number of patients. They prescribed 150 mg of PG during 24 hours combined with celecoxib for 14 preoperative days and 21 days after surgery and obtained an improved pain relief and functionality at 6 weeks after total hip arthroplasty. However, there were no statistical differences between study groups regarding 6 minutes walk test. Earlier research papers suggest minimal effective PG dosages from 225 mg to 300 mg in 24 hours [17], with remark that such doses are associated more fervently with such side effects like dizziness and sedation.

Choi Y. and the team (2013) [11] performed their clinical study on surgical model of patients with chronic lumbar radiculopathy and reported better analgesic results of PG and dexamethasone combination vs. monotherapy with PG, by this highlighting the anti-inflammatory effect of dexamethasone.

Discussion

Annually, more than 230 million of persons from all over the world benefit from various surgical interventions [28]. From the moment of appearance of the first structures of pain management up to present it was tried to improve APOP management [14]. There were done a lot of work to improve pain

evaluarea durerii prin atenționarea că durerea este “al cincilea semn vital” (termen introdus de Societatea Americană de Durere) și prin instruirea și asigurarea personalului medical cu scale ale durerii. De asemenea, au fost elaborate numeroase ghiduri practice în domeniu. Pentru combaterea deficiențelor existente în calmarea durerii, anul 2017 a fost declarat de către Asociația Internațională pentru Studiul Durerii drept an al luptei cu durerea postoperatorie. Cu toate că politici în domeniul durerii se duc demult (în Republica Moldova a fost elaborat și prezentat conceptul managerial „Spital fără Durere”), o proporție impunătoare de pacienți suferă de DPO severă, cu probabilitate sporită de cronicizare ulterioară.

Patofiziologia DPO este complexă și include elemente nociceptive (provocate de stimulul noxic chirurgical) și inflamatorii (rezultat al leziunii tisulare și activării celulelor imune) [29]. Dar, s-ar putea ca o parte din experiența DPO acute să fie de natură neuropată.

La momentul actual, există 5 ipoteze conceptuale referitoare la mecanismele persistenței durerii: (1) semnalizarea nociceptivă persistentă din periferie; (2) modificările neuroplactice maladaptive din măduva spinării sau din structurile cerebrale superioare; (3) compromiterea modulării inhibitorii descendente a stimulului noxic; (4) modularea facilitatorie excesivă descendentă; (5) remodelarea cerebrală maladaptivă [30].

Clasificarea durerii în „acută” și „cronică” este necesară și aplicată atât în practica clinică, cât și în literatura de specialitate. În ultimii ani, totuși, se observă o tendință de abordare a durerii în funcție de mecanismul ei și de țesutul lezat: leziunea propriu zisă, sau durerea nociceptivă (durere asociată cu leziuni ale sistemului nervos, cu o funcționare somatosenzorială normală) și disfuncție sau funcționare anormală, cu modificări patologice ale nervului (durerea neuropată) [31].

Durerea neuropată cronică, apărută după intervenția chirurgicală, este o problemă relativ studiată. În ceea ce privește natura sau prevalența durerii neuropate acute, se cunoaște mai puțin. Leziunea traumatică a nervilor periferici poate cauza durere neuropată acută, fapt observat în cazurile de leziuni traumatice ale militarilor – Mercer S. și colegii (2009) au raportat că 28% dintre aceștia au avut durere neuropată din prima săptămână după traumatism și prevalențe în creștere către a doua săptămână. Deci, durerea neuropată se poate dezvolta și în faza acută, imediat postlezional. Smith B. și colegii au conchis că, prin natura ei, durerea neuropată tinde să fie mai severă, comparativ cu durerea pur nociceptivă. Luând în considerație faptul că la o proporție semnificativă dintre pacienții cu DPOP aceasta are caracter neuropat, pare logică întrebarea, dacă o intensitate mai mare a durerii, resimțită de către unii pacienți în perioada postoperatorie imediată, nu indică la dezvoltarea durerii neuropate acute, care, în consecință, va croniciza. DPO acută intensă este un factor de risc demonstrat pentru DPOP. Totodată, prezintă interes examinarea minuțioasă a faptului cum și cât de mult DPO acută răspunde la analgezicele care, prin proprietățile lor de bază, au fost destinate pentru calmarea durerii neuropate.

evaluation (by warning that pain is “the 5th vital sign” (term introduced by The American Pain Society) and education of medical staff and equipping them with pain evaluating instruments. Also, elaboration of pain management guides. To reduce the reported irregularities in pain relief, 2017 was declared by the International Association for the Study of Pain as the Global Year Against Pain After Surgery. Although pain policies are initiated long ago (in Republic of Moldova was presented the concept of management “Pain Free Hospital”), an overwhelming proportion of patients experience moderate or severe APOP, with probability of chronicization.

Pathophysiology of APOP is very complex and includes nociceptive elements (surgical noxious stimulus) and inflammatory (as a result of tissue injury and activation of immune cells) [29]. But, it could be possible that a part of APOP experience to be of neuropath nature.

At the moment, there are 5 conceptual hypothesis of pain persistence explaining that chronic pain is a result of: (1) persistent noxious signaling from the periphery; (2) maladaptive neuroplastic changes at the spinal dorsal horn and/or higher central nervous system structures; (3) compromised inhibitory modulation of noxious signaling; (4) excessive descending facilitatory modulation; (5) maladaptive brain remodeling [30].

Classification of pain in “acute” and “chronic” is necessary and is very common, even in medical literature. During recent years, however, it is observed a tendency to approach pain depending on mechanism and type of tissue lesion: that related to tissue damage (nociceptive pain) or pain resulting from injury of nervous system or its dysfunction (neuropathic pain) [31].

Chronic neuropathic pain which develops after surgery is relatively well studied. Regarding the nature or incidence of acute neuropathic pain following surgery – less is known. Traumatic injury to the peripheral nerves can cause acute neuropathic pain, as seen in the case of military traumatic lesions, where Mercer S. and colleagues (2009) [32] reported 28% of patients with neuropathic pain in the first week after injury and rising incidence up to the second week. So, neuropathic pain can also develop in the acute, immediate post-injury phase. Smith B. and colleagues [33] concluded that, by its nature, neuropathic pain tends to be higher in intensity than pure nociceptive pain. Taking into consideration that in case of a significant proportion of patients with PPOP it has a neuropathic component, it seems logical to ask whether a higher intensity of pain experienced by some patients in the immediate postoperative period may indicate the development of acute neuropathic pain, which will transit to chronic. Because high intensity of APOP is a demonstrated risk factor for PPOP, it is interesting if and how much APOP responds to administration of analgesics that, by their basic properties, were specifically intended for neuropathic pain.

Although there are few published data, it seems that PG is not an effective drug in acute nociceptive pain. However, it has been proven, and this review confirms that this drug ap-

Mai multe studii susțin că PG nu este un medicament eficient pentru calmarea durerii nociceptive/postlezionale acută. Însă, prezenta revistă a literaturii confirmă, din contra, că acest medicament pare a fi eficient în DPO acută. Fiind utilizată în combinație cu alte analgezice, PG reduce semnificativ consumul de analgezice opioide postoperatoriu [9, 10-12, 15, 18, 19]. Pentru o parte dintre pacienți, experiența DPO acute este de tip mixt: atât nociceptive, cât și neuropată. Studiile care au luat în calcul prezența componentului neuropat al durerii, au raportat reducerea intensității ei în lotul tratat cu PG [10, 20, 22].

Limitările principale ale publicațiilor studiate au fost: unele studii au avut loturi foarte mici [18, 24], altele au avut durate scurte de administrare a PG [10-12, 16, 18, 21]. Studiul lui Giansello L. (2012) nu a avut o uniformitate pe sexe între loturi, lotul cu PG având mai multe persoane de gen feminin [18].

Deși au găsit o corelare vădită dintre administrarea PG și scăderea prevalenței DPOP, trei publicații au obținut un punctaj mic după scala Delphi de evaluare a calității metodologiei studiilor clinice [15, 22, 23]. Studiile cu un scor Delphi maxim (9/9) nu au înregistrat scăderea ratei DPOP după administrarea PG [12, 20, 21]. Carmichael N. (2013) a dat doar o funcționalitate mai bună la 6 săptămâni p/o în lotul PG [17].

Punctul forte al acestei reviste sistematizate de literatură constă în evaluarea calității metodologiei studiilor clinice selectate.

Rezultatele discordante, obținute în studiile clinice analizate în prezenta lucrare, pot fi atribuite, probabil, diferențelor dintre studii: mărime loturi, tip de intervenție chirurgicală, dozaj și durată de administrare a PG, protocoale de analgezie aplicate (analgezie epidurală, PCA, opioizi sau AINS).

Concluzii

DPOP este o condiție medicală complexă, care are repercursiuni profunde asupra funcționalității și calității vieții. Studiile care au dat aprecieri pozitive vizavi de eficiența PG de a preveni DPOP, s-au caracterizat prin: (1) punctaj Delphi jos, cu o medie de 6 (minim 3 și maxim 9) puncte; (2) jumătate dintre ele nu au fost *placebo* controlate și nici dublu-oarbe, iar unul dintre ele – non-randomizat; (3) durate mai lungi de administrare a PG (minim 4 zile și maxim 6 săptămâni); (4) de asemenea, momentul demarării administrării PG a fost cu 5 și 14 zile înainte de intervenția chirurgicală programată; (5) mărimea medie a loturilor de studiu a fost joasă – de 62 de pacienți (minimum 54 și maximum 108).

Studiile, care au dat aprecieri negative vizavi de capacitatea PG de a preveni DPOP, s-au caracterizat prin: (1) punctaj Delphi înalt, cu o medie de 8,3 (minim 7 și maxim 9); (2) toate au fost *placebo* controlate și dublu-oarbe; (3) au avut durate mici de administrare a PG, cuprinse între 2 și 7 zile. Un singur studiu a administrat PG timp de 16 zile p/o; (4) mărimea medie a loturilor de studiu a fost semnificativ mai mare – de 91 de pacienți (minimum 15 și maximum 184).

Atât studiile care au dat aprecieri pozitive, cât și negative referitor la potența PG de a preveni DPOP, au utilizat dozaj

pears to be effective in APOP. Associated with other analgesics, significantly reduces the required opioid doses in postoperative period [9, 10-12, 15, 18, 19]. It could be possible that, for some patients, APOP experience has both, nociceptive and neuropathic components. Those clinical trials that evaluated the presence of the neuropathic pain component [10, 20, 22] reported lower intensities in PG group.

Of course the analyzed studies have some limitation. Some studies have very small lots [18, 24], others have short duration of PG administration [10-12, 16, 18, 21], the study of Giansello L. and his team (2012) [18] had not an uniformity between lots, the PG group having more female subjects.

Although they have found a clear correlation between PG administration and reduced PPOP prevalence, three studies obtained a small Delphi score regarding methodological quality. [15,22,23]. Studies with a maximum Delphi score (9/9) did not report a decrease in PPOP incidence after PG administration [12, 20, 21], Carmichael N. (2013) [17] registered just a better functionality at 6 weeks after surgery in PG group.

Strong point of the present review consists in assessment of methodological quality of the included clinical trials.

The controversial results obtained in analyzed clinical trials may be attributed to the differences between studies: size of lots, type of surgery, dosage and duration of PG administration, applied analgesia protocols (epidural analgesia, PCA, opioids or NSAIDs).

Conclusions

PPOP is a complex condition, which has deep consequences on patient's functionality and quality of life. Studies that reported effectiveness of PG to prevent transition of APOP to PPOP have following characteristics: (1) low Delphi scores, with an average of 6.0 (minimum 3 and maximum 9); (2) half of them were neither *placebo*-controlled, nor double-blind, and one of them was non-randomized; (3) longer duration of PG administration (minimum 4 days and maximum 6 weeks), also, starting point of PG administration was 5 and 14 days prior to scheduled surgery; (5) the mean size of the study groups was 62 patients (minimum 54 and maximum 108).

Studies that reported low efficacy of PG in preventing PPOP have following characteristics: (1) high Delphi scores, with an average of 8.3 (minimum 7 and maximum 9), (2) all were *placebo*-controlled and double-blind, (3) small durations of PG administration: between 2 and 7 days, one study administering up to 16 days after surgery; the mean size of the study groups was 91 patients (minimum 15 and maximum 184).

Both groups of clinical trials, reporting positive and negative results about efficacy of PG in preventing transition to chronic pain, have similar dosages of the drug (pro: between 75 and 600 mg /24 hours vs. 100 to 600 mg /24 hours), just the moments of the start and duration of PG administration being different. Also, all studies have uniform surgical populations: both studies, with pro or contra verdicts were performed on thoracotomies and on orthopedic surgery, both

similar ale medicamentului (pro: între 75 și 600 mg/24 ore, contra – între 100 și 600 mg/24 ore), diferența fiind doar în momentul începerii administrării și duratei. De asemenea, populațiile chirurgicale au fost uniforme: grupele de studii cu verdicte pro sau contra s-au modelat, deopotrivă, și pe toracotomie, și pe chirurgia ortopedică – ambele considerate a fi cu grad sporit de traumatism.

PG reduce necesarul de analgezice în perioada p/o, iar reducerea consumului de opioide în p/o reduce frecvența efectelor adverse (de ex., greața, voma). De asemenea, PG a demonstrat eficiență clinică în cazul DPO cu caracter neuropat acut. În ceea ce privește capacitatea ei de a preveni cronicizarea DPO, mai sunt necesare studii (prospective, multicentrice, randomizate) suplimentare, în care să fie evaluată metodologia, care a dat rezultat pozitiv în prevenirea DPOP după administrarea PG și anume: loturi mai vaste, cu durate mai mari de administrare a schemelor de tratament, iar pentru pacienții cunoscuți cu risc de durere neuropată și chirurgie programată – startul administrării PG cu mult înainte de ziua intervenției.

Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa unui conflict de interes financiar sau non-financiar.

Referințe / references

1. Macrae W., Davies H. Chronic post surgical pain. In: Crombie. I., Linton S., Croft P., Von Knorff M., LeResche L. (eds.) *Epidemiology of Pain*. Washington DC, IASP Press, 1999: 125-42.
2. Martinez V., Baudic S., Fletcher D. Chronic postsurgical pain [in French]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2013; 32: 422-35.
3. Menigaux C., Adam F., Guignard B., Sessler D., Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth. Analg.*, 2005; 100: 1394-9.
4. Buvanendran A., Kroin J., Kerns J., Nagalla S., Tuman K. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent post-thoracotomy pain. *Anesth. Analg.*, 2004; 99: 1453-60.
5. Gilron I., Bailey J., Tu D., Holden R., Jackson A., Houlden, R. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009; 374: 1252-61.
6. Gajraj N. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 1805-15.
7. Dahl J., Mathiesen O., Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004; 48: 1130-1136.
8. Verhagen A., de Vet H., de Bie R., Kessels A., Boers M., Bouter L., Knipschild P. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998; 51: 1235-41.
9. Clarke H., Pagé G., McCartney C., Huang A., Stratford P., Andrión J. *et al.* Pregabalin reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (6): 903-11.
10. Brulotte V., Ruel M., Lafontaine E., Chouinard P., Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2015; 40: 262-9.
11. Choi Y., Shim J., Song J., Kim J., Yoo Y., Kwak Y. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain*, 2013; 29: 9-14.
12. Fassoulaki A., Melemenis A., Tsaroucha A., Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2012; 29: 531-6.
13. Khurana G., Jindal P., Sharma J. *et al.* Postoperative pain and long-term functional outcome after administration of gabapentin and pregabalin in patients undergoing spinal surgery. *Spine*, 2014; 39: E363-E368.
14. Goldstein D., Ellis J., Brown R. *et al.* Recommendations for improved acute pain services: Canadian collaborative acute pain initiative. *Pain Res. Manag.*, 2004; 9:123.
15. Mishra A., Nar A., Bawa A., Kaur G., Bawa S., Mishra S. Pregabalin in chronic post-thoracotomy pain. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2013; 7 (8):1659-61.
16. Joshi S., Jagadeesh A. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann. Card. Anaesth.*, 2013; 16 (3): 180-5.
17. Carmichael N., Katz J., Clarke H., Kennedy D., Kreder H., Gollish J., McCartney C. An intensive perioperative regimen of pregabalin and celecoxib reduces pain and improves physical function scores six weeks after total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Pain Res. Manag.*, 2013; 18 (3): 127-32.

type of surgery being considered highly traumatic.

PG reduces postoperative analgesic consumption and the decrease in opioid consumption results in less fervent side effects linked with them (nausea, vomiting). Also, PG has a clear influence on APOP, when this has a neuropathic component. Regarding PG's ability to prevent transition from APOP to PPOP, further (prospective, multicenter, randomized) studies are needed, to evaluate the methodology that has produced a positive result in preventing PPOP after PG administration: larger groups of study, longer duration of PG administration and, for patients known to be at risk of neuropathic pain and scheduled surgery – the start of PG administration will be much earlier than the day of the intervention.

Declaration of conflicting interests

There is no financial or non-financial conflict of interests to declare.

18. Giancesello L., Pavoni V., Barboni E., Galeotti I., Nella A. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2012; 24 (2): 121-6.
19. Fawzi H., El-Tohamy S. Effect of perioperative oral pregabalin on the incidence of post-thoracotomy pain syndrome. *Ains Shams J. Anaesth.*, 2014; 7: 143-147.
20. YaDeau J., Lin Y., Mayman D., Goytizolo E., Alexiades M., Padgett D. *et al.* Pregabalin and pain after total knee arthroplasty: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multidose trial. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (2): 285-93.21. Konstantatos A., Howard W., Story D., Mok L., Boyd D., Chan M. A randomised controlled trial of peri-operative pregabalin vs. placebo for video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesthesia*, 2016; 71 (2): 192-7.
22. Dolgun H., Turkoglu E., Kertmen H., Gurer B., Yilmaz E., Comoglu S., Sekerci Z. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol. Res.*, 2014; 36 (12): 1080-5.
23. Yoshimura N., Iida H., Takenaka M., Tanabe K., Yamaguchi S., Kitoh K., Shirahashi K., Iwata H. Effect of postoperative administration of pregabalin for post-thoracotomy pain: a randomized study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015; 29 (6): 1567-72.
24. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00663962> (Accessed 15 July 2017)
25. Chou R., Gordon D., de Leon-Casasola O., Rosenberg J., Bickler S., Brennan T. *et al.* Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain*, 2016; 17: 131-57.
26. Calpajiu A., Belfi N., Chesov I., Frumuzachi E., Moghildea V., Belfi A. Does the catastrophism influences postoperative acute severe pain? *Romanian Journal of Anesthesia and Intensive Care*, 2012; 19 (suppl. 1): 52.
27. Burke S., Shorten G. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth. Analg.*, 2010; 110: 1180-1185.
28. Weiser T., Regenbogen S., Thompson K., Haynes A., Lipsitz S., Berry W., Gawande A. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*, 2008; 372: 139-44.
29. Macintyre P., Schug S., Scott D., Visser E., Walker S. Acute pain management: scientific evidence. Melbourne, 2010; ANZCA & FPM.
30. Chapman C., Vierck C. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *The Journal of Pain*, 2017; 18 (4): 359.e1-359.e38.
31. Woolf C., Bennett G., Doherty M. *et al.* Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 1998; 77: 227-9.
32. Mercer S., Chavan S., Tong J., Connor D., de Mello W. The early detection and management of neuropathic pain following combat injury. *J. R. Army. Med. Corps.*, 2009; 155: 94-8.
33. Smith B., Torrance N., Bennett M., Lee A. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain*, 2007; 23: 143-9.