



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos institutas, Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Paulina Sičiūnaitė, VI kursas, 11 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Alternatyvūs papildomi metodai lėtinio skausmo valdyme

Complementary Therapies in Chronic Pain Management

Darbo vadovė:
Klinikos vadovė:

Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė
Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: paulina.siciunaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	4
TYRIMO METODAI IR APIMTIS.....	6
1. ĮVADAS.....	8
1.1. Darbo tikslas.....	9
1.2. Darbo uždaviniai.....	9
2. LĖTINIS SKAUSMAS	
2.1. Lėtinio skausmo apibūdinimas.....	10
2.2. Nocicepcinis skausmas.....	10
2.3. Neuropatinis skausmas.....	10
2.4. Nociplastinis skausmas.....	11
2.5. Mišrus skausmas.....	11
2.6. Skausmo inhibicijos mechanizmai.....	12
3. FIZINĖS TERAPIJOS	
3.1. Fizinis aktyvumas.....	14
3.2. Masažas.....	15
3.3. Šilumos ir šalčio terapijos.....	16
3.4. Neinvazinė periferinė moduliacija - TENS.....	17
4. PSICHOLOGINĖS TERAPIJOS	
4.1. Kognityvinė elgesio terapija.....	19
4.2. Priėmimo ir įsipareigojimo terapija.....	21
4.3. Sąmoningumu grįstos intervencijos.....	22
4.4. Meditacija.....	23
4.5. Hipnozė.....	24
4.6. Placebo.....	24
5. CENTRINĖ NEINVAZINĖ NEUROMODULIACIJA	
5.1. Transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS).....	27
5.2. Transkranijinė nuolatinės srovės stimuliacija (tDCS).....	28
5.3. Klajoklio nervo stimuliacija (tVNS).....	28
6. NAUJOS SKAITMENINĖS PRIEMONĖS	

6.1. Virtuali realybė.....	31
7. MINIMALIAI INVAZINĖS PROCEDŪROS	
7.1. Periferinė nervo stimuliacija.....	32
7.2. Radiodažnuminė srovė.....	33
7.3. Krioneurolizė.....	34
8. INTEGRUOTOS TERAPIJOS	
8.1. Akupunktūra.....	37
8.2. Joga, Tai Chi ir Qigong.....	38
8.2.1. Joga.....	39
8.2.2. Tai Chi ir Qigong.....	40
8.3. Muzikos terapija.....	41
9. IŠVADOS.....	42
10. REKOMENDACIJOS.....	43
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	45

SANTRAUKA

Lėtinis skausmas yra kompleksinė biopsichosocialinė būklė, turinti reikšmingą poveikį pacientų gyvenimo kokybei ir sveikatos sistemoms. Tradicinis farmakologinis gydymas dažnai yra riboto efektyvumo, yra susijęs su nepageidaujamais reiškiniais, todėl vis daugiau dėmesio skiriama nefarmakologinėms gydymo strategijoms.

Šio darbo tikslas - įvertinti skirtingų nefarmakologinių intervencijų efektyvumą lėtinio skausmo valdyme. Analizuotos fiziologinės, psichologinės, centrinės neinvazinės terapijos, skaitmeninės terapijos, minimaliai invazinės procedūros bei integruotos terapijos. Darbo uždaviniai - aprašyti pagrindines terapijas, įvertinti jų veiksmingumą ir nustatyti tyrimų spragas. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, analizuojant 2015 - 2026 metų publikacijas iš PubMed, Cochrane Library ir kitų klinikinių gairių. Į analizę įtraukti aukščiausios kokybės įrodymai - sisteminės apžvalgos, metaanalizės, randomizuoti klinikiniai tyrimai ir gairės.

Literatūros analizė parodė, kad daugumos nefarmakologinių intervencijų poveikis yra nedidelis - vidutinis ir priklauso nuo skausmo mechanizmo bei paciento savybių. Fizinės terapijos dažniau gerina funkcinius rodiklius nei mažina skausmo intensyvumą. Psichologinės intervencijos reikšmingai mažina psichologinį distressą, katastrofizavimą ir gerina pacientų funkcionavimą, tačiau poveikis skausmui yra ribotas. Centrinė neuromoduliacija rodo potencialą keisti skausmo apdorojimą, tačiau rezultatai išlieka heterogeniški, o ilgalaikio efektyvumo duomenų trūksta. Skaitmeninės intervencijos pasižymi teigiamu poveikiu skausmo suvokimui ir dėmesio nukreipimui, bet jų įrodymai riboti. Minimaliai invazyvios procedūros gali suteikti reikšmingą skausmo sumažėjimą atrinktoms pacientų grupėms, tačiau yra invazyvesnės, todėl rekomenduojamos, kai konservatyvus gydymas nėra efektyvus. Integruotos terapijos veikia per psichologinius ir fiziologinius mechanizmus, gali padidinti atsparumą skausmui ir pagerinti gyvenimo kokybės rodiklius.

Apibendrinant, efektyviausias lėtinio skausmo valdymas yra multimodalinis ir individualizuotas, derinantis skirtingas intervencijas pagal skausmo mechanizmą ir paciento poreikius.

Raktažodžiai: lėtinis skausmas, nefarmakologinis gydymas, fizinės terapijos, psichologinės terapijos, neuromoduliacija, multimodalinis gydymas

SUMMARY

Chronic pain is a complex biopsychosocial condition that has a significant impact on patients' quality of life and healthcare systems. Conventional pharmacological treatment is often of limited effectiveness and is associated with adverse effects. That's why there is a need to explore non - pharmacological options in treating chronic pain.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of different non - pharmacological interventions in the management of chronic pain. The following intervention groups were analyzed: physical therapies, psychological interventions, central non-invasive neuromodulation, digital therapies, minimally invasive procedures, and integrative therapies. The objectives of the study were to describe the main therapeutic approaches, assess the effectiveness, and identify gaps in current research. A systematic literature review was conducted, analyzing publications from 2015 to 2026 retrieved from PubMed, the Cochrane Library, and clinical guidelines. High - quality evidence, including systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and clinical guidelines, was included.

The analysis showed that most non - pharmacological interventions have small to moderate effects, which depend on the underlying pain mechanisms and patient - related factors. Physical therapies tend to improve functional outcomes more consistently than pain intensity. Psychological interventions significantly reduce psychological distress, pain catastrophizing and improve patient functioning, although their effect on pain intensity remains limited. Central neuromodulation demonstrates potential to modulate pain processing. However, the results remain heterogeneous and long-term effectiveness data is limited. Digital interventions show beneficial effects on pain perception and attentional processes, although the current evidence is still limited. Minimally invasive procedures may provide significant pain relief in selected patient groups, but due to their invasive nature, they are recommended when conservative treatment is insufficient. Integrative therapies act through both physiological and psychological mechanisms and may improve pain resilience and quality of life.

In conclusion, the most effective approach to chronic pain management is a multimodal and individualized, combining different interventions according to pain mechanisms and patient needs.

Keywords: chronic pain, non-pharmacological treatment, physical therapies, psychological interventions, neuromodulation, multimodal treatment

TYRIMO METODAI IR APIMTIS

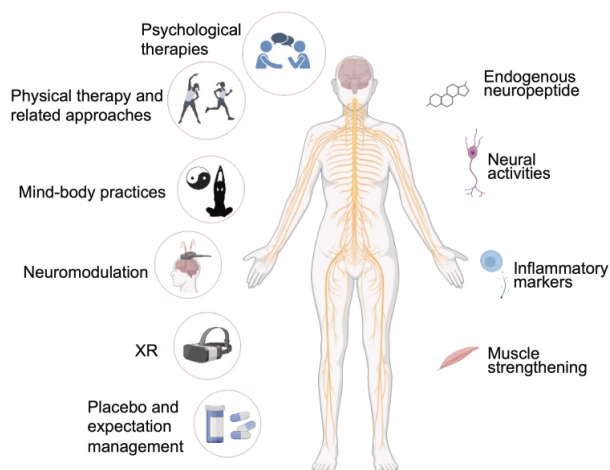
Šis darbas yra sisteminė literatūros apžvalga, kurios tikslas - įvertinti nefarmakologinių intervencijų efektyvumą lėtinio skausmo valdyme. Tyrimas atliktas remiantis sistemingos literatūros paieškos ir analizės principais. Literatūros paieška vykdyta tarptautinėse duomenų bazėse: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, ScienceDirect, taip pat analizuotos klinikinės gairės (NICE, AHRQ, WHO). Paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai anglų kalba: *chronic pain, non-pharmacological treatment, lower-back pain, fibromyalgia, neuropathy, physical therapies, physical activity, massage, heat and cold therapies, TENS, cognitive behavioral therapy, acceptance and commitment therapy, mindfulness, meditation, hypnosis, placebo, rTMS, tDCS, tVNS, virtual reality, peripheral nerve stimulation, radiofrequency ablation, cryoneurolysis, complementary and alternative medicine (CAM), yoga, Tai Chi, Qigong, music therapy.*

Pirminėje paieškoje identifikuota apie 400 publikacijų. Peržiūrėjus straipsnių pavadinimus ir santraukas, atmestos publikacijos, neatitinkančios įtraukimo kriterijų, bei dubliuojantys šaltiniai. Tolimesnei analizei atrinkta apie 200 pilno teksto straipsnių, iš kurių galutinei literatūros apžvalgai įtraukti 160 aukštos kokybės šaltinių. Į analizę įtraukti 2015 - 2026 m. publikuotos sisteminės apžvalgos, metaanalizės, randomizuoti klinikiniai tyrimai bei klinikinės gairės. Taip pat kai buvo įtraukti ankstesni tyrimai, atsižvelgiant į jų svarbą nagrinėjant temą.

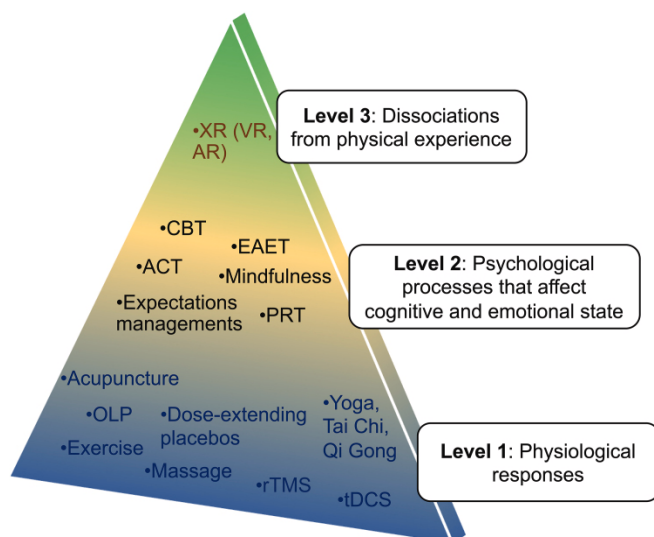
Įtraukimo kriterijai: suaugusių pacientų lėtinis skausmas, nefarmakologinės intervencijos, vertinami skausmo intensyvumo, funkcijos ar gyvenimo kokybės rodikliai.

Atmetimo kriterijai: ūmus skausmas, pediatriinė populiacija, farmakologiniai tyrimai, onkologinės ligos.

Darbo struktūra sudaryta pereinant nuo fiziologinių terapijų prie psichologinių, centrinę nervų sistemą veikiančių, minimaliai invazyvių ir integruotų (papildomų) terapijų. Tokia seka pasirinkta siekiant nuosekliai atspindėti skausmo moduliacijos kompleksiskumą.



1 pav. Nefarmakologinių intervencijų poveikis nervų sistemai (pagal (12)).



2 pav. Adaptuotas skausmo modelis skirsto skausmo atsakus į tris lygius, atspindinčius skirtingus poveikio mechanizmus (pagal (12)).

1 lygis (fiziologinis): apima periferinius ir centrinius biologinius pokyčius, nepriklausomus nuo sąmoningo suvokimo (pvz., fizinis aktyvumas, masažas, neuromoduliacija, akupunktūra).

2 lygis (psichologinis): susijęs su kognityviniais ir emociniais procesais (pvz., KET, sąmoningumo praktikos), veikiančiais skausmo suvokimą ir reakciją į jį.

3 lygis (disociacinis): apima atsitraukimą nuo kūno, taikant intervencijas, tokias kaip virtuali realybė.

1. ĮVADAS

Lėtinis skausmas apibrėžiamas kaip nuolatinis arba pasikartojantis skausmas, trunkantis ilgiau nei 3 mėnesius. Pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją TLK-11 (ICD-11) lėtinis skausmas pripažįstamas kaip savarankiška sveikatos būklė, o ne vien kitos ligos simptomas (1). Tarptautinė skausmo tyrimų asociacija (IASP) skausmą apibrėžia kaip nemalonią sensorinę ir emocinę patirtį, susijusią su esamu ar galimu audinių pažeidimu arba panašią į ją (2). Lėtinis skausmas laikomas daugiafaktorine būkle, kurios vystymuisi reikšmingą įtaką turi biologiniai, psichologiniai ir socialiniai veiksniai (1).

Lėtinis skausmas yra viena dažniausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad lėtinis skausmas gali pasireikšti maždaug 20–30 % suaugusiųjų populiacijos, o kai kuriuose tyrimuose paplitimas siekia ir didesnes reikšmes (3). Naujausi populiaciniai duomenys rodo, kad reikšminga dalis suaugusiųjų patiria lėtinį skausmą, o daliai pacientų jis reikšmingai riboja kasdienę veiklą ir darbingumą (4,5). Lėtinis skausmas yra susijęs su sumažėjusia gyvenimo kokybe, psichologiniais sutrikimais, didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu ir didelėmis socialinėmis bei ekonominėmis sąnaudomis (3).

Šiuolaikinė medicinos literatūra lėtinį skausmą apibūdina kaip sudėtingą biopsichosocialinį reiškinį. Skausmo patofiziologijoje svarbų vaidmenį atlieka periferinė ir centrinė sensibilizacija, sutrikusi slopinamoji nocicepcijos kontrolė bei centrinės nervų sistemos neuroplastiniai pokyčiai (6, 7). Dėl šių mechanizmų skausmas gali išlikti net ir tada, kai pirminis audinių pažeidimas nebeegzistuoja. Klinikiniu požiūriu tai gali pasireikšti hiperalgezija ar alodinija bei prisidėti prie ilgalaikio funkcinio sutrikimo (6).

Tradiciškai lėtinio skausmo gydymui plačiai taikoma farmakoterapija, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, opioidus ir kitus analgetikus. Tradicinis gydymas turi rizikų ir apribojimų - priklausomybės rizika, tolerancijos išsivystymas, kraujavimas iš virškinamojo trakto, inkstų pažeidimas ir širdies - kraujagyslių sistemos sutrikimai (10). Šie ribotumai skatina ieškoti saugesnių ir efektyvesnių metodų, mažinančių lėtinį skausmą ir sukeliančių mažiau nepageidaujamų reakcijų.

Pastaraisiais metais vis daugiau klinikinių gairių ir sisteminių apžvalgų pabrėžia nefarmakologinių terapijų svarbą lėtinio skausmo valdyme (9, 10). Šios intervencijos, vadinamos NINPT (non - invasive non - pharmacological therapies), padeda valdyti lėtinį skausmą saugiai ir efektyviai, nepažeidžant audinių ir nesukeliant stiprių nepageidaujamų šalutinių reakcijų (10). NINPT gali būti suskirstytos į

fizines terapijas, psichologines intervencijas, komplementarias ar alternatyvias terapijas (CAM), integruotos medicinos metodus bei technologines intervencijas. Fizinės terapijos - fizinis aktyvumas, masažas, karščio ir šalčio terapijos, transkutaninis elektrinis nervo stimuliavimas (TENS) lėtinio skausmo signalus keičia per fiziologinius mechanizmus (10). Psichologinės intervencijos - kognityvinė elgesio terapija (CBT), sąmoningumo terapija, priėmimo terapija (ACT) padeda pacientams dorotis su skausmu per psichologinius ir elgesio pokyčius. Komplementarios ir alternatyvios terapijos - akupunktūra, joga, Tai Chi, Chi Gong bei muzikos terapija veikia per fizinius ir psichologinius aspektus. Kitos intervencijos - virtualios realybės pagrindu sukurtos terapijos, neinvazinė smegenų stimuliacija, minimaliai invazinės neuromoduliacinės procedūros pasitelkia technikas, keičiančias neuroplastiškumą (9, 10, 12). Šios intervencijos veikia skirtingais mechanizmais – nuo periferinių audinių adaptacijos iki centrinės nervų sistemos skausmo moduliacijos – ir dažnai yra integruojamos į multimodalius gydymo modelius (10, 11).

Nepaisant plataus nefarmakologinių intervencijų taikymo klinikinėje praktikoje, jų efektyvumo įrodymai išlieka nevienalyčiai. Tyrimų rezultatai dažnai skiriasi dėl metodologinių skirtumų, skirtingų intervencijų protokolų, pacientų grupių heterogeniškumo ir ribotų ilgalaikio efektyvumo duomenų (9,10). Be to, praktinis šių intervencijų taikymas priklauso nuo sveikatos priežiūros sistemos galimybių, specialistų parengimo ir terapijų prieinamumo (11).

Atsižvelgiant į šiuos aspektus, tampa aktualu sistemingai įvertinti, kokios alternatyvios nefarmakologinės terapijos yra efektyviausios skirtingoms lėtinio skausmo formoms ir kaip jos gali būti optimaliai integruojamos į šiuolaikinį skausmo valdymą.

1.1 Darbo tikslas

Nustatyti ir įvertinti papildomų nefarmakologinių terapijų efektyvumą lėtinio skausmo valdymui, aptariant veikimo mechanizmus, efektyvumą, klinikinį pritaikymą ir ateities perspektyvas.

1.2 Darbo uždaviniai

1. Aprašyti pagrindines nefarmakologines papildomas terapijas, taikomas lėtinio skausmo gydymui.
2. Įvertinti mokslinių tyrimų duomenis apie šių terapijų veiksmingumą ir klinikinę reikšmę.
3. Identifikuoti metodologines spragas ir galimas tolimesnių tyrimų kryptis.

2. LĖTINIS SKAUSMAS

2.1. Lėtinio skausmo apibūdinimas, klasifikacija

Lėtinis skausmas - skausmas, užtrunkantis ilgiau nei įprasta - daugiau nei tris mėnesius (pagal ICD-11) yra laikomas patologiniu (13). Vertinant tokį skausmą, būtų naudinga susikonsultuoti ne į skausmo ar jo priežasties pašalinimą, bet į jo kontroliavimą (sutelkiant dėmesį į organizmo funkcijas ir paciento emocijas) (13). Nors tiek ūmus, tiek lėtinis skausmas kyla iš nociceptorių kelio smegenyse, lėtinis skausmas atsiranda, kai įvyksta mechanizmų, adaptyviai moduluojančių skausmo signalus ūmioje stadijoje, disreguliacija (10).

Šiuolaikinėje skausmo medicinoje vis dažniau taikoma mechanizmais pagrįsta lėtinio skausmo klasifikacija, papildanti tradicinį skirstymą pagal etiologiją ar anatomines struktūras. Literatūroje išskiriamos trys pagrindinės mechanistinės skausmo kategorijos: nociceptinis, neuropatinis ir nociplastinis skausmas. Toks skirstymas padeda tiksliau suprasti skausmo patofiziologiją ir parinkti individualizuotas gydymo strategijas (2).

2.2. Nocicepcinis skausmas

Nocicepcinis skausmas atsiranda dėl realaus arba galimo audinių pažeidimo ir nociceptorių aktyvacijos periferiniuose audiniuose. Tai yra fiziologinis reiškinys, tiesiogiai proporcingas nociceptorių stimuliacijai. Šio tipo skausmas dažniausiai susijęs su uždegimu, mechaniniu pažeidimu ir degeneraciniais procesais. Ilgiau užtrukęs arba tapęs lėtiniu, šis skausmas jau tampa patologiniu - skausmo ligos požymiu (1, 2). Nocicepcinis skausmas yra dažniausia lėtinio skausmo forma ir jis atsiranda esant degeneratyviems pokyčiams, osteoartritui, nugaros skausmui bei visceralinėms patologijoms (pankreatitui, opoms, inkstų akmenims) (13). Šiuo atveju skausmo signalai perduodami per normaliai funkcionuojančią nervų sistemą, o gydymas nukreipiamas į uždegimo mažinimą, audinių funkcijos atkūrimą ar fiziologinės funkcijos gerinimą (2, 10).

2.3. Neuropatinis skausmas

Šis skausmas dėl tiesiogino pažeidimo ar ligos, veikiančios somatosensorinę nervų sistemą (13). Jis gali būti skirstomas į periferinį - kai kyla dėl periferinės nervų sistemos pažeidimo, ir į centrinį - atsirandantį dėl stuburo smegenų ar centrinės nervų sistemos patologijos (2). Lėtinis neuropatinis skausmas visada yra maladaptyvus, pacientai junta deginantį, šaudantį skausmą, elektros srovės pojūtį. Esant šiam

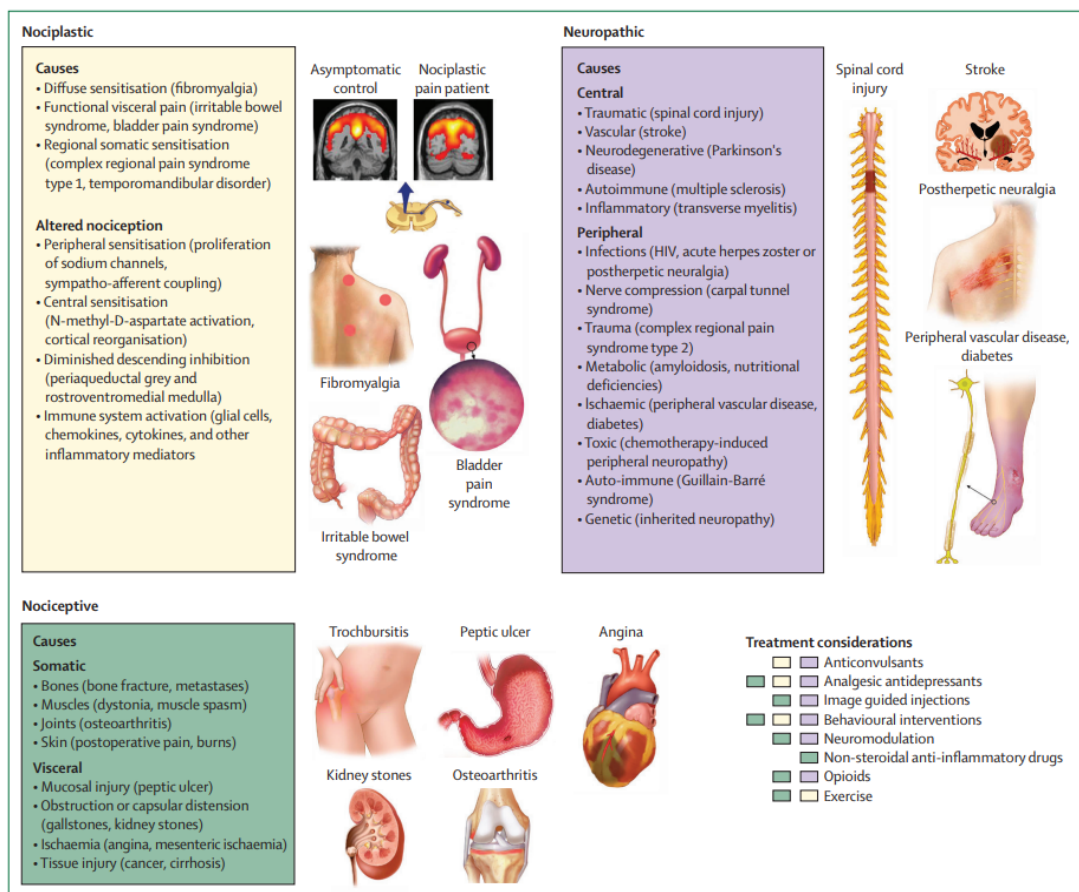
skausmui stebimi nervinių skaidulų pažeidimo simptomai - hipoestezija, parestezijos, hiperalgezija, hiperpatija ar alodinija (13). Toks skausmas būdingas diabetinei neuropatijai, postherpetinei neuralgijai, radikulopatijai (13). Šio tipo skausmas dažnai pasižymi sudėtingesne patofiziologija ir mažesniu atsaku į tradicinius analgetikus (1). Klinikinėje praktikoje neuropatiniam skausmui vertinti dažnai naudojama DN4 klausimyno skalė (pranc. *Douleur Neuropathique 4*), pasižyminti dideliu jautrumu ir specifiskumu diagnozuojant neuropatinį skausmą (14).

2.4. Nociplastinis skausmas

Šio tipo skausmas atsiranda dėl pakitusio nocicepcijos apdorojimo centrinėje nervų sistemoje, nesant aiškaus audinių pažeidimo ar somatosensorinės sistemos pažeidimo (15). Šis mechanizmas dažnai siejamas su centrinės sensibilizacijos reiškiniais (7). Jis būdingas fibromialgijai ir pirminio lėtinio nugaros skausmo formoms (15). Nociplastinio skausmo koncepcija padeda paaiškinti situacijas, kai patiriamo skausmo intensyvumas neatitinka objektyvių audinių pažeidimo rodinių (15).

2.5. Mišrus skausmas

Nors visos trys skausmo kategorijos pateikiamos atskirai, klinikinėje praktikoje jos dažnai persidengia (1). Daugeliui pacientų būdingas mišrus skausmo mechanizmų derinys - ir neuropatinio, ir nocicepcinio skausmo. Šio tipo skausmas būdingas apatinės nugaros dalies pooperaciniam, reumatoidinio artrito sukeltam ar su onkologine patologija susijusiam skausminiam sindromui (16). Pooperacinio skausmo ikiklinikiniai modeliai rodo, kad mišrus skausmas yra kompleksinis reiškinys, kylantis dėl uždegiminių procesų ir nervų sistemos pokyčių sąveikos, o ne vien tik dėl izoliuotos uždegiminės reakcijos ar pavienio nervų pažeidimo (16).



3 pav. Lėtinio skausmo klasifikacija (nociceptinis, neuropatinis ir nociplastinis) bei pagrindiniai jų mechanizmai (adaptuota pagal (13)).

2.6. Skausmo inhibicijos mechanizmai

2.6.1. Vartų kontrolės teorija (angl. *Gate Control Theory*)

Tai viena svarbiausių skausmo moduliacijos teorijų, kurią 1965 metais pasiūlė Melzack ir Wall. Ši teorija aiškina, jog skausmo signalai gali būti moduliuojami nugaros smegenų lygyje. Ji padeda paaiškinti, kodėl, kai sutrenkiame galvą, geriau pasijaučiame ją paglostę. Pagal šią teoriją taktiliniai, nekenksmingi stimulai, aktyvuojantys Aβ nervinės skaidulas, gali aktyvuoti inhibicinius interneuronus nugaros smegenų užpakaliniuose raguose (angl. *dorsal horn*). Dėl to slopinamas skausmo signalų perdavimas, kuris vyksta per C skaidulas (17).

2.6.2. Nusileidžiančioji skausmo inhibicija (angl. *Descending Pain Inhibition*)

Ši sistema reguliuoja skausmo signalų perdavimą iš galvos smegenų į nugaros smegenis. Pagrindiniai šios sistemos centrai yra:

- PAG (angl. *periaqueductal grey*) - pilkoji medžiaga aplink smegenų vandentiekį vidurinėse smegenyse.
- RVM (angl. *rostral ventromedial medulla*) - kuriai priklauso nucleus raphe magnus. Jis siunčia serotonerginius neuronus į nugaros smegenis, kur jie aktyvuoja inhibicinius interneuronus.
- Dorsalinis skausmo inhibicijos kompleksas

Šios struktūros siunčia nusileidžiančius signalus į nugaros smegenų užpakalinius ragus ir slopina nociceptinių signalų perdavimą. Šiuose keliuose svarbų vaidmenį atlieka monoaminerginiai neurotransmiteriai, ypač serotoninas ir noradrenalinas (18).

2.6.3. Endogeninės analgezinės sistemos

Šias sistemas sudaro endorfinai, enkefalinai, dinorfinai, endokanabinoidai. Šios medžiagos veikia opioidinius receptorius centrinėje nervų sistemoje ir gali slopinti nociceptinių signalų perdavimą tiek presinapsiniame, tiek postsinapsiniame lygyje. Endogeniniai opioidai laikomi vienu pagrindinių mechanizmų, paaiškinančių natūralią organizmo gebą slopinti skausmą (19).

Lėtinio skausmo gydyme dažnai taikomas multimodalinis požiūris, apimantis tiek farmakologines, tiek nefarmakologines intervencijas (10).

Nefarmakologinės terapijos (angl. NINPT - *Non invasive Non-Pharmacological Therapies*) gali apimti fizines terapijas, psichologines intervencijas, papildomos ar alternatyvios medicinos metodus, integruotos medicinos principus bei įvairias technologines intervencijas. Toliau literatūroje analizuojamos pagrindinės nefarmakologinių intervencijų grupės, pradedant fizinėmis terapijomis.

3. FIZINĖS TERAPIJOS

Fizinės terapijos dažnai naudojamos lėtinio skausmo valdyme. Šios terapijos yra plataus spektro, apimančios fizinį aktyvumą, masažą bei fizines stimuliacijas - karščio, šalčio naudojimą, elektrinę stimuliaciją, norint sumažinti uždegimą bei pagreitinti gijimą (10,12). Šios terapijos yra nukreiptos į pirmo lygio (fiziologinį) atsaką, bet gali sukelti pagerėjimą ir antrame lygmenyje (psichologiniame) (12).

3.1. Fizinis aktyvumas

Fizinis aktyvumas - dažnai rekomenduojama gyvenimo būdo dalis, pasižyminti struktūruotu, planuotu ir pasikartojančiu pobūdžiu. Tyrimai rodo, jog fizinis aktyvumas gali sumažinti lėtinio skausmo intensyvumą, pagerinti miego kokybę (prastos kokybės miegas didina jautrumą skausmui), padėti numetant svorio ir stimuliuoti endorfinų išsiskyrimą (13). Fizinio aktyvumo analgezinis poveikis gali būti siejamas su vadinamuoju aktyvumo sukeltos hipoalgezijos reiškiniu, kai po fizinio krūvio sumažėja skausmo jautrumas ir padidėja skausmo slenkstis (15). Taip pat nustatyta, jog fizinis aktyvumas gali veikti centrinės sensitizacijos mechanizmus, taip moduluojant skausmo apdorojimą centrinėje nervų sistemoje (20). Molekuliniame lygyje analgezinis poveikis gali būti susijęs su endogeninių opioidų, serotonino, priešuždegiminių citokinų ir kitų neuromoduliatorių aktyvacija (21). Be to, manoma, jog fizinis aktyvumas gali veikti per smegenų atlygio ir limbinės sistemos tinklus, susijusius su skausmo suvokimu (22). 2020 m. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) lyginamojo efektyvumo apžvalga taip pat patvirtino, jog fizinio aktyvumo intervencijos gali pagerinti skausmo kontrolę ir fizinę funkciją (9). Fizinis aktyvumas buvo susijęs su nedideliais funkcijos ir skausmo pagerėjimais daugelyje lėtinio skausmo būklių, tačiau efektai dažniausiai buvo riboto dydžio ir labiau pasireiškė trumpu ar vidutiniu laikotarpiu po intervencijos. Ilgalaikių rezultatų duomenys išlieka riboti, o daugelyje tyrimų įrodymų stiprumas vertinamas kaip žemas ar vidutinis (9).

Apžvalga, apėmusi 21 Cochrane sisteminių apžvalgų, kuriose buvo analizuoti 381 pirminis tyrimas ir daugiau nei 37 000 dalyvių, parodė, kad fizinis aktyvumas labiau siejamas su fizinės funkcijos pagerėjimu nei su nuosekliu skausmo intensyvumo sumažėjimu. Didžiausias teigiamas poveikis nustatytas pacientams, sergantiems muskuloskeletiniu ir difuziniu lėtiniu skausmu, o neuropatinio skausmo atvejais efektas buvo mažiau ryškus. Nors nustatyti teigiami rezultatai, įrodymų kokybė

vertinta kaip ribota dėl nedidelių imčių ir metodologinių skirtumų tarp tyrimų (23). Nėra pakankamai stiprių įrodymų, jog vienas sporto pratimų tipas būtų efektyvesnis už kitus, norint sumažinti lėtinį skausmą. Dėl šios priežasties vis dažniau rekomenduojama taikyti individualias programas, atsižvelgiant į skausmo tipą, funkcinę būklę ir sutrikimus. Pavyzdžiui, mažo intensyvumo aerobiniai pratimai rekomenduojami pacientams, sergantiems fibromialgija, jėgos ir ištvermės treniruotės - lėtiniam nugaros skausmui, o balanso pratimai - pacientams, kuriems skausmas susijęs su raumenų silpnumu ir turintiems padidėjusią griuvimų riziką (24).

Nors fizinis aktyvumas laikomas veiksminga intervencija, gerinančia su lėtiniu skausmu susijusius simptomus, bendras poveikio dydis dažniausiai yra nedidelis arba vidutinis, o optimalus fizinio aktyvumo tipas, intensyvumas ir taikymo laikas vis dar nėra aiškiai apibrėžti (25).

3.2. Masažas

Masažo terapija yra viena iš nefarmakologinių skausmo mažinimo intervencijų, priskiriamų fizinėms terapijoms, kurios esmė - minkštųjų audinių, raumenų, sausgyslių, raiščių ir fascijų mechaninė stimuliacija. Masažo terapija apima įvairias technikas ir dažniausiai atliekama kvalifikuoto masažisto arba kineziterapeuto. Šios intervencijos taikymas ir galimas efektyvumas plačiai analizuojami klinikiniuose tyrimuose bei sisteminėse apžvalgose (26).

Masažo terapijos analgezinis poveikis gali būti paaiškinamas keliais tarpusavyje susijusiais fiziologiniais ir neurobiologiniais mechanizmais. Pagal "vartų kontrolės" teoriją, masažas aktyvuoja nugaros smegenų slopinančiuosius interneuronus ir taip mažina skausmo signalų perdavimą į centrinę nervų sistemą. Mechanoreceptorių aktyvacija odoje ir gilesniuose sluoksniuose gali slopinti nociceptinių impulsų perdavimą nugaros smegenyse ir sumažinti skausmo suvokimą (27). Taip pat nustatyta, jog masažo metu gali didėti endogeninių opioidų, įskaitant beta-endorfinus, išsiskyrimas, o tai mažina skausmo signalų intensyvumą (28). Be to, masažas gali moduluoti autonominės nervų sistemos veiklą, didindamas parasimpatinės sistemos aktyvumą ir mažindamas uždegiminių citokinų koncentraciją, taip mažindamas tiek periferinę, tiek centrinę skausmo sensibilizaciją (26). 2018-2023 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje, kurioje buvo įtrauktos 17 sisteminių apžvalgų, nustatyta, jog daugumos lėtinio skausmo būklių atvejais masažo terapijos efektyvumo įrodymų kokybė buvo labai žema arba žema. Tai siejama su dideliais metodologiniais skirtumais, nevienodais masažo protokolais ir trumpais stebėjimo laikotarpiais (29). Vis dėlto, vidutinio lygio įrodymai nustatyti pacientams su lėtiniu nugaros skausmu, sergantiems fibromialgija ir kitais muskuloskeletiniais skausmo sindromais (29). Atsižvelgiant į tai, masažo terapija

dažniausiai rekomenduojama kaip papildoma multimodalinio lėtinio skausmo gydymo dalis, o ne kaip savarankiška ilgalaikė intervencija. Norint tiksliau įvertinti jos ilgalaikį efektyvumą, reikalingi standartizuoti, didesnės apimties ir ilgesnės trukmės tyrimai, leidžiantys nustatyti optimalią masažo dažnio, trukmės ir technikų kombinaciją. Masažo terapija paprastai yra saugi, o dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai yra laikinas raumenų skausmingumas ar diskomfortas po procedūros (29).

Remiantis AHRQ sistemine apžvalga, masažo terapija siejama su nedideliu trumpalaikiu skausmo sumažėjimu ir funkcijos pagerėjimu pacientams, sergantiems lėtiniu nugaros ir kaklo skausmu, tačiau ilgalaikio poveikio įrodymai išlieka riboti (9). Osteoartrito atvejais masažas gali būti naudingas kaip papildoma intervencija, tačiau jo poveikis mažesnis nei fizinio aktyvumo programų, o įrodymų kokybė vertinama kaip vidutinė. Fibromialgijos atveju masažo terapija gali sumažinti raumenų įtampą, pagerinti subjektyvią savijautą, bet poveikis trumpalaikis, o įrodymų stiprumas - žemas. Neuropatinio skausmo atvejais nepakanka įrodymų, pagrindžiančių masažo veiksmingumą, tad ji rekomenduojama tik kaip papildoma priemonė. Galvos skausmų atvejais galimas trumpalaikis simptomų palengvėjimas, o bendras įrodymų lygis - žemas (9). Dėl panašaus poveikio per periferinius ir centrinius mechanizmus masažo terapija dažnai nagrinėjama kartu su kitomis manualinėmis ir komplementariomis intervencijomis.

3.3. Šilumos ir šalčio terapija

Šilumos ir šalčio terapija - tai terminės procedūros, nukreiptos į paviršinius ir gilesnius audinius, siekiant mažinti skausmą. Šilumos terapija apima karštus paketus, parafino vaško aplikacijas ir infraraudonųjų spindulių radiaciją, sukeliančią paviršinį arba giluminį audinių šildymą. Šalčio terapijoje naudojami ledo paketai, šalti kompresai ar šalto vandens aplikacijos, mažinančios audinių temperatūrą (30).

Šilumos terapija fiziologiškai skatina vietinę vazodilataciją, gerina kraujotaką, mažina raumenų įtampą ir didina audinių elastingumą, kas gali prisidėti prie skausmo sumažėjimo ir judesių amplitudės padidėjimo (31). Sisteminių apžvalgų ir metaanalizių duomenimis, tiek šilumos, tiek šalčio terapijos gali sumažinti skausmą ir pagerinti funkciją po fizinės perkrovos ar raumenų skausmo, ypač trumpuoju laikotarpiu po taikymo (32). Karšto paketo terapija dažnai pasižymi ryškesniu trumpalaikiu analgezinio poveikiu, tačiau dauguma šių duomenų gauti raumenų skausmo po krūvio (DOMS) kontekste, o ilgalaikio poveikio įrodymai lėtiniam skausmui išlieka riboti (32). Klinikinėje praktikoje šilumos terapija dažniausiai rekomenduojama kaip nefarmakologinė priemonė muskuloskeletiniam skausmui, įskaitant lėtinį nugaros ir kaklo skausmą bei osteoartritą (33). AHRQ sisteminė apžvalga patvirtina, kad

šilumos aplikacijos gali sukelti nedidelį trumpalaikį skausmo ir funkcinės negalios sumažėjimą lėtinio nugaros skausmo atvejais, tačiau įrodymų kokybė dažniausiai vertinama kaip žema arba vidutinė (9).

Šalčio terapija sukelia vazokonstrikciją, mažina audinių metabolizmą ir nervinių skaidulų laidumą, ypač A-delta ir C tipo nociceptinių skaidulų, taip slopindama skausmo signalo perdavimą (34). Sumažėjusi audinių temperatūra gali mažinti periferinių nociceptorių jautrumą ir slopinti uždegiminių mediatorių, tokių kaip prostaglandinai ir citokinai, išsiskyrimą, taip mažinant audinių reaktyvumą (35). Istoriskai krioterapija buvo taikoma reumatinėms ligoms gydyti, įskaitant viso kūno kriokameras, tačiau šiuolaikinėje praktikoje dažniau naudojamos vietinės aplikacijos (36). Rossi ir bendraautorių ekspertinės apžvalgos duomenimis, šilumos terapija siejama su skausmo, sustingimo ir funkcijos pagerėjimu osteoartrito atvejais (37). Lyginant su šilumos terapija, šalčio terapijos poveikis lėtinėms skausmo būklėms yra mažiau nuoseklus, o ilgalaikio analgezinio efekto įrodymai išlieka riboti (9).

Zanoli ir bendraautoriai pateikia rekomendacijas, kada raumenų skausmui tinkamiausia karščio, o kada šalčio terapija. Teigiama, jog svarbu atsižvelgti į tris gijimo proceso stadijas - uždegimo, proliferacijos ir remodeliacijos fazes. Uždegiminei fazei rekomenduojama šalčio terapija, kuri mažina uždegiminį procesą ir skausmą. Proliferacijos ir remodeliacijos fazėms - šilumos terapija, kuri pagreitina gijimo procesą, ir pagerina miogeninių augimo faktorių išskyrimą (38).

3.4. Neinvazinė periferinė moduliacija - TENS

Atsižvelgiant į ribotą terminės terapijos ilgalaikį poveikį lėtiniam skausmui, klinikinėje praktikoje vis dažniau taikomos intervencijos, tiesiogiai veikiančios nervų sistemos aktyvumą. Viena plačiausiai taikomų neinvazinių neuromoduliacinių metodikų yra transkutaninė elektrinė nervų stimuliacija (TENS). TENS - tai neinvazinė neuromoduliacijos metodika, kai skausmo mažinimui panaudojama mažo intensyvumo elektros srovė. Ilgalaikis ar dažnas TENS taikymas gali lemti analgezinės tolerancijos vystymąsi, kai dėl opioidinių receptorių sensibilizacijos silpnėja terapinis efektas (39). Transkutaninė elektrinė nervų stimuliacija yra atliekama TENS prietaisu, kuris sukelia elektrinę stimuliaciją per laidus, kurie pritvirtinti prie adhesyvių elektrodų. Šie prietaisai gali būti nešiojamų ir stacionarių modelių (40).

Ši nervų stimuliacija veikia periferinę nervų sistemą, o analgetinis poveikis gali būti paaiškinamas dviem mechanizmais. Pirmasis mechanizmas - tai vartų kontrolės teorija. Taktiliniais

stimulais aktyvuojant A β skaidulas, inhibiciniai neuronai užpakaliniuose raguose yra aktyvuojami, o tai sustabdo skausmo signalo kelią C skaidulomis (41). Antrasis mechanizmas veikia per opioidų skausmo kontrolę - išskiriant endorfinus ir jų pirmtakus į nugaros smegenų skystį. Šį mechanizmą slopina Naloksonas, o jis pasireiškia, kai TENS taikomas elektroakupunktūros režimu (42). Kiti veikimo mechanizmai apima difuzinės nociceptinės inhibicijos (DNIC) aktyvaciją (stipresnis skausmas slopina silpnesnį skausmą), ypač naudojant didelio intensyvumo ir dažnio impulsus (43). Galiausiai, prie analgezijos poveikio prisideda ir placebo efektas.

TENS efektyvumas gali priklausyti nuo individualių paciento veiksmų, įskaitant skausmo tipą, centrinės sensibilizacijos laipsnį ir lūkesčius. Naujausi klinikiniai tyrimai palaiko TENS veiksmingumą mažinant neuropatinį skausmą diabetine neuropatija, poherpetine neuralgija ir neuropatiniu skausmu po nugaros smegenų pažeidimo besiskundžiantiems ligoniams (44, 45).

2024 metais atliktame klinikiniame tyrime nustatyta, kad didelių dozių TENS terapija pacientams su ilgalaikiu COVID-19 ir patiriantiems užsitęsusį skausmą, buvo gerai toleruojama. Lyginant su mažų dozių TENS, didelių dozių terapija reikšmingiau sumažino su skausmu susijusį funkcinį sutrikimą ir po 4 sav. terapijos pagerino eisenos parametrus. Be to, pacientams, atitinkantiems 2010 m. ACR fibromialgijos kriterijus, nustatytas nuovargio sukulto funkcinio ribojimo sumažėjimas (46).

TENS gali turėti sinergistinių privalumų, kombinuojant su farmakologinėmis, psichologinėmis ar papildomomis priemonėmis. Pavyzdžiui, TENS su opioidų terapija gali pagerinti analgeziją, taip mažinant opioidų poreikį (47). TENS su KET galimai pagerina sensorinę ir kognityvinę skausmo moduliaciją (48).

Pagal NICE gairių NG193 įrodymų apžvalgą, TENS terapija neparodė kliniškai reikšmingo pranašumo prieš placebo (sham TENS) ar įprastą priežiūrą vertinant gyvenimo kokybę, fizinę funkciją ar skausmo mažinimą trumpuoju laikotarpiu. Nors kai kurie mažos kokybės tyrimai rodo galimą trumpalaikį skausmo intensyvumo sumažėjimą, bendras įrodymų patikimumas išlieka žemas ir nevienalytis. Dėl šių priežasčių NICE gairės nerekomenduoja TENS kaip rutininės intervencijos lėtiniam pirminiam skausmui gydyti (49).

Apibendrinant, fizinės terapijos pasizymi nedideliu - vidutiniu poveikiu lėtinio skausmo mažinime, labiau gerindamos funkciją, nei mažindamos skausmo intensyvumą. Labiausiai pagrįsta intervencija - fizinis aktyvumas, o masažo, terminės terapijos ir TENS efektyvumas išlieka nevienareikšmis. Nors šios terapijos saugios ir taikomos, ilgalaikio efektyvumo tyrimai yra riboti.

4. PSICHOLOGINĖS TERAPIJOS

Nors fiziologinės ir neuromoduliacinės intervencijos siekia tiesiogiai paveikti autonominę nervų sistemą ir centrinę skausmo moduliaciją, lėtinis skausmas laikomas kompleksiniu biopsichosocialiniu reiškiniu, kurio patyrimą reikšmingai veikia kognityviniai, emociniai ir elgesio veiksniai (61, 62). Skausmo suvokimą ir jo intensyvumą veikia dėmesys, grėsmės pojūtis, ankstesnės patirtys, emocinė būseną ir streso lygis, todėl vien fiziologinis poveikis dažnai nėra pakankamas ilgalaikiam funkcionavimo pagerėjimui (50). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, lėtinio skausmo ir psichologinio distreso komorbidiškumas siekia daugiau nei 60% (52). Kadangi šis komorbidiškumas yra labiau atsparus gydymui, nei tik viena diagnozė ir tai svarbi gyvenimo kokybės dalis, pastaraisiais metais sutelkta daugiau dėmesio jų gydymui (53, 54). Buvę tyrimai rodo, jog žmonės su lėtiniu skausmu dažniau patiria nerimą ir depresiją ir atvirkščiai - individai su psichologinio distreso simptomais dažniau patirs lėtinį skausmą (55). Psichologinės intervencijos veikia per kelias pagrindines grandis: mažina katastrofizavimą, vengimo elgesį, gerina savireguliaciją, o neurobiologiniu požiūriu siejamos su nusileidžiačiosios skausmo inhibicijos aktyvinimu bei skausmo ir emocijų apdorojime dalyvaujančių neuroninių tinklų funkciniais pokyčiais (51, 56). Dėl to jos laikomos esmine multimodalinio lėtinio skausmo gydymo dalimi.

4.1. Kognityvinė elgesio terapija

Kognityvinė elgesio terapija (liet. KET, angl. *CBT*) yra viena labiausiai ištirtų ir dažniausiai naudojamų psichologinių terapijų lėtinio skausmo gydyme (54). Šiuolaikinis požiūris į lėtinį skausmą pabrėžia, jog skausmo intensyvumą ir su juo susijusį funkcinį neįgalumą reikšmingai veikia kognityviniai procesai, emocinė būseną, elgesio modeliai, tad vien farmakologinis ar fiziologinis gydymas dažnai nėra pakankamas ilgalaikiams rezultatams pasiekti (57). KET remiasi biopsichosocialiniu skausmo modeliu ir orientuojasi į disfunkcinių minčių (pvz.: katastrofizavimo, grėsmės interpretacijos), emocinių reakcijų (nerimo, bejėgiškumo) ir elgesio strategijų (vengimo, pasyvumo) keitimą. Terapijos tikslas nėra visiškai skausmo nebuvimas, o paciento gebėjimas funkcionuoti ir gyvenimo kokybės gerinimas, net ir išliekant skausmui (57). KET programos lėtiniam skausmui dažniausiai apima skausmo edukaciją, kognityvinį restruktūravimą, elgesio aktyvinimą, atsipalaidavimo ir streso valdymo technikas bei miego higienos gerinimą (57). Terapija gali būti taikoma individualiai arba grupėse, tiesioginiu ir nuotoliniu būdu. Pastaraisiais metais daugėja įrodymų, kad KET nuotoliu (internetinė) yra veiksminga ir saugi

alternatyva tradicinei terapijai (58). Naujausios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rodo, jog KET yra veiksminga mažinant su lėtiniu muskuloskeletiniu ir apatinės nugaros dalies skausmu susijusį funkcinį neįgalumą, skausmo katastrofizavimą ir psichologinį distresą, nors poveikis skausmo intensyvumui dažnai yra nedidelio-vidutinio dydžio (58, 59). Zhang ir bendraautorių metaanalizė parodė, jog KET reikšmingai pagerino fizinį funkcionavimą, socialinį dalyvavimą ir sumažino skausmo jautrumą pacientams sergantiems lėtiniu apatinės nugaros dalies skausmu (59). Panašūs rezultatai pateikiami ir naujesnėse sisteminėse apžvalgose, kuriose pabrėžiama, jog KET ypač veiksminga mažinant negalią ir gerinant kasdienį aktyvumą, net jei skausmo intensyvumas išlieka gan didelis (58, 60). Naujausia 2026 metų sisteminė apžvalga ir metaanalizė parodė, kad kognityvine elgesio terapija (KET) pagrįstos intervencijos pasižymi nevienodu poveikiu esant skirtingam lėtiniam muskuloskeletiniam skausmui. Didžiausias poveikis nustatytas skausmo katastrofizavimui ($SMD = -0,77$), vidutinio dydžio – skausmo intensyvumui ($SMD = -0,41$), o funkcinio neįgalumo sumažėjimas buvo santykinai nedidelis ($SMD = -0,20$) (61). Šis hierarchinis poveikio pasiskirstymas atitinka KET veikimo mechanizmą, kadangi skausmo katastrofizavimas yra tiesioginis kognityvinės intervencijos taikiny, o skausmo intensyvumas ir funkciniai sutrikimai atspindi sudėtingesnę nocicepcinių, emocinių ir elgesio veiksmų sąveiką. Autoriai daro išvadą, kad KET ir jos principais grįstos intervencijos yra veiksmingos kaip nefarmakologinė gydymo strategija lėtiniam muskuloskeletiniam ir nugaros skausmui, ypač kai taikomos kaip multimodalinio gydymo dalis, o jų poveikis daugiausia realizuojamas per kognityvinių ir emocinių procesų moduliaciją (61).

Fibromialgija (FM) kliniškai gerai apibrėžta lėtinė liga, kuri yra nežinomos etiologijos, pasižyminti lėtiniu išplitusiu skausmu su kuriuo dažnai pasireiškia miego sutrikimai, kognityvinė disfunkcija ir nuovargis. Pacientai su šia liga dažnai pasižymi aukštu neįgalumo lygiu, neigiamu nuotaika. FM laikoma klasikiniu centrinės sensitizacijos ir biopsichosocialinio skausmo modeliu, todėl KET šiame kontekste užima svarbią vietą. Sisteminės apžvalgos rodo, jog KET fibromialgijos atveju reikšmingai sumažino skausmo katastrofizavimą, depresijos ir nerimo simptomus, nuovargį bei pagerino miego ir gyvenimo kokybę (62, 63). Nors skausmo intensyvumo mažėjimas dažnai nedidelis, funkciniai ir psichosocialiniai rodikliai gerėja nuosekliau, todėl KET laikoma kliniškai reikšminga nefarmakologine intervencija šiai pacientų grupei (62). JAV Sveikatos priežiūros kokybės agentūros (AHRQ) sisteminės apžvalgos patvirtina, jog KET yra viena geriausiai pagrįstų nefarmakologinių intervencijų lėtinio skausmo gydyme. AHRQ nurodo, jog KET turi nedidelį - vidutinį poveikį skausmo intensyvumui,

nuosekliai mažina funkcinį neįgalumą, psichologinį distresą, pasižymi saugiu profiliu ir rekomenduojama kaip esminė multimodalinio gydymo dalis (9).

Ateities tyrimai turėtų fokusuotis į pacientų atranką ir intervencijų personalizavimą, nes KET veiksmingumas nėra vienodas visoms lėtinio skausmo pacientų grupėms ir gali priklausyti nuo individualių veiksnių, tokių kaip išsilavinimas, kognityviniai resursai ir psichologinis profilis (64). Pacientų stratifikacija, naudojant klinikinius ir psichosocialinius rodiklius, leistų geriau parinkti psichoterapiją tiems, kuriems ji tikėtina bus efektyviausia, taip sumažinant neefektyvų išteklių naudojimą (64). Be to, vis didesnis dėmesys skiriamas procesais grįstoms ir individualizuotoms psichologinėms intervencijoms, kurios orientuojasi ne į vieną terapinį modelį, bet į konkrečius palaikančius mechanizmus (katastrofizavimą, vengimo elgesį, emocijų reguliaciją). Toks požiūris gali pagerinti gebėjimą valdyti skausmą, funkcionavimą ir sumažinti lėtinio skausmo socioekonominę naštą (54).

4. 2. Priėmimo ir įsipareigojimo terapija (angl. *Acceptance and Commitment Therapy*)

Moksliniai tyrimai rodo, jog bandymai kontroliuoti skausmą dažnai gali paradoksaliai sustiprinti skausmo patyrimą (65, 66). Tarkim, pastangos slopinti skausmą gali didinti psichologinį distresą ir streso hormonų išsiskyrimą, o tai gali keisti skausmo suvokimą ir jo intensyvumą (67). Be to, nuolatinis dėmesio sutelkimas į skausmą gali sukelti vadinamąjį dėmesio sutelkimo efektą (angl. *attentional focusing effect*), taip padidindamas individo jautrumą skausmingam stimulo suvokimui (68). Priešingai, tyrimai rodo, jog pacientams mokantis priimti skausmą, sumažėja skausmo sukeltas distresas, pagerėja psichologinė savijauta, kas ir yra ACT tikslas (69, 70). Ši idėja sudaro priėmimo ir įsipareigojimo terapijos pagrindą. ACT yra trečiosios bangos kognityvinės terapijos metodas, turintis sąmoningumo elementų ir orientuotas į psichologinio lankstumo didinimą bei skausmo priėmimą. Jis padeda pacientams įsitraukti į vertybėmis grįstą ir teigiamą veiklą net ir patiriant sudėtingas emocijas, mintis ar fizinius pojūčius (70, 71). ACT modelis remiasi šešiais pagrindiniais principais: priėmimu, buvimu dabartyje, atsiskyrimu nuo minčių, savimi kaip kontekstu, vertybėmis ir įsipareigojimo veiksmis (69). Pagrindinė šios terapijos idėja yra ta, jog tokie potyriai kaip baimė, netekties jausmas ar nusivylimas neturėtų būti represuojami ar ignoruojami, nes jie yra natūrali žmogaus patirties dalis (72). Vietoje to pacientai skatinami sutelkti dėmesį į asmeninius gebėjimus ar prasmingas veiklas, padedančias išlaikyti gyvenimo kokybę ir išbūti sudėtinguose potyriuose (70, 71). Nauja metaanalizė, kuri apibendrina 9 metaanalizes apie ACT poveikį lėtiniam skausmui, parodė, jog įrodymų patikimumas

skausmo intensyvumo sumažėjimui buvo labai žemas, tiek iš karto po gydymo, tiek vėlesnių stebėjimų metu, lyginant ACT su įprasta priežiūra, minimalia pagalba, relaksacijos technikomis, grupinėmis diskusijomis, fiziniais pratimais ar fizioterapija (72). Tačiau vidutinio stiprumo įrodymai rodo, kad ACT gali pagerinti su skausmu susijusį funkcionavimą, ypač pacientams, sergantiems fibromialgija, tiek po gydymo, tiek po 3 - 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio. Psichologinių rodiklių analizė parodė, kad ACT turi teigiamą poveikį depresijos ir nerimo simptomams iš karto po gydymo, nors dalis šių efektų laikui bėgant mažėja. Tuo tarpu skausmo katastrofizavimas sumažėja tiek po gydymo, tiek ilgalaikėje (6 - 12 mėnesių) perspektyvoje, o skausmo priėmimas ir psichologinis lankstumas reikšmingai pagerėja. Apibendrinant galima teigti, kad ACT poveikis lėtinio skausmo gydyme dažniausiai pasireiškia per psichologinių procesų pokyčius, tokius kaip skausmo priėmimas, katastrofizavimo mažėjimas ir psichologinio lankstumo didėjimas, o ne per tiesioginį skausmo intensyvumo sumažėjimą (72). Panašias išvadas pateikia ir JAV Sveikatos priežiūros kokybės agentūros (AHRQ) sisteminės apžvalgos, kuriose nurodoma, kad psichologinės intervencijos, įskaitant ACT, gali pagerinti funkcionavimą ir psichologinę savijautą pacientams, sergantiems lėtiniu skausmu, tačiau jų poveikis skausmo intensyvumui dažniausiai yra nedidelis (9). AHRQ taip pat pabrėžia, kad šios intervencijos yra saugios ir dažniausiai rekomenduojamos kaip multimodalinio lėtinio skausmo gydymo dalis (9).

4.3. Sąmoningumu grįstos intervencijos (angl. *Mindfulness*)

Sąmoningumu grįstos intervencijos (angl. *Mindfulness - Based Interventions*, MBI), tokios kaip sąmoningumu pagrįstas streso mažinimas (angl. *Mindfulness - Based Stress Reduction*, MBSR), vis dažniau taikomos lėtinio skausmo gydyme. Šių metodų tikslas – ugdyti gebėjimą sąmoningai stebėti kūno pojūčius, emocijas ir mintis be automatinio vertinimo ar bandymo jų išvengti, taip mažinant su skausmu susijusį psichologinį distresą (73). Hilton ir bendraautorių sisteminės apžvalga rodo, kad sąmoningumo praktikos gali turėti nedidelį ar vidutinį teigiamą poveikį skausmo intensyvumui, depresijos simptomams ir gyvenimo kokybei pacientams su lėtiniu skausmu (73). Randomizuoti klinikiniai tyrimai taip pat parodė, kad MBSR programa gali reikšmingai pagerinti funkcionavimą ir sumažinti simptomus pacientams, sergantiems lėtiniu apatinės nugaros dalies skausmu, o jos efektyvumas kai kuriais atvejais yra panašus į kognityvinę elgesio terapiją (74). Naujesni klinikiniai tyrimai rodo, jog sąmoningumu pagrįstos intervencijos gali turėti teigiamą poveikį skausmui ir su juo susijusiam elgesiui. Randomizuotame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 250 pacientų su lėtiniu skausmu ir turinčių priklausomybę opioidiniams analgetikams, MORE (angl. *Mindfulness - Oriented*

Recovery Enhancement) programa po 9 mėnesių reikšmingai sumažino opioidų netinkamą vartojimą. Net 45 % MORE grupės dalyvių nebeatitiko opioidų piktnaudžiavimo kriterijų, lyginant su 24,4 % pacientų, dalyvavusių palaikomosios grupinės psichoterapijos programoje. Be to, MORE intervencijoje dalyvavę pacientai turėjo reikšmingą lėtinio skausmo simptomų pagerėjimą (75). Tačiau, AHRQ sisteminės apžvalgos pabrėžia, kad šių intervencijų poveikis skausmo intensyvumui dažniausiai yra nedidelis, todėl jos rekomenduojamos kaip multimodalinio lėtinio skausmo gydymo dalis, o ne kaip vienintelė terapija (9).

4. 4. Meditacija

Meditacija vis dažniau nagrinėjama kaip savireguliacinė kognityvinė praktika, galinti moduluoti skausmo suvokimą per centrinės nervų sistemos mechanizmus. Eksperimentiniuose tyrimuose, kuriuose naudotas funkcinis magnetinio rezonanso tyrimas (fMRT), rasta, jog net trumpalaikis meditacijos praktikavimas gali reikšmingai sumažinti skausmo patyrimą. Pavyzdžiui, Zeidan ir kt. atliktame tyrime dalyviai buvo apmokyti meditacijos keturių dienų programoje (20 min. per dieną), po kurios skausmo stimulų metu buvo vertinamas jų smegenų aktyvumas. Rezultatai parodė, jog meditacijos metu skausmo nemalonumas sumažėjo apie 57 %, o skausmo intensyvumas - apie 40 %, palyginti su ramybės būseną (76). Naujoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, apėmusioje 18 fMRT tyrimų, rezultatai parodė, jog meditacija siejama su padidėjusiu aktyvumu saloje (insula), priekinėje cingulinėje žievėje, orbitofrontalinėje žievėje - smegenų zonose, dalyvaujančiose skausmo kognityviniame ir emociniame vertinime. Taip pat buvo stebimas sumažėjęs aktyvumas amigdaloje ir medialinėje prefrontalinėje žievėje - zonose, susijusiose su emociniu skausmo suvokimu (77). Tai rodo, jog meditacija moduluoja ne tik nociceptinį signalą, bet ir emocinį skausmo komponentą. Naujame biologinės psichiatrijos neurovaizdinimo tyrime buvo naudojama MVPA metodika (angl. *Multivariate Pattern Analysis*) metodika, siekiant nustatyti, ar meditacija mažina skausmą tais pačiais mechanizmais kaip placebo. Rezultatai parodė, jog sąmoningumo meditacija sumažino skausmo intensyvumą ir nemalonumą bei aktyvavo kitokius smegenų tinklus nei placebo, kas rodo savarankišką meditacijos analgezinį mechanizmą (78).

4. 5. Hipnozė

Hipnozė yra psichologinė intervencija, kurios metu naudojamos verbalinės instrukcijos ir dėmesio koncentracija siekiant moduluoti skausmo suvokimą. Neurovaizdinimo tyrimai rodo, kad hipnozės terapija gali keisti aktyvumą smegenų srityse, susijusiose su skausmo apdorojimu ir emociniu vertinimu. fMRI ir PET tyrimuose nustatyta, jog hipnozės metu moduluojamas aktyvumas priekinėje cingulinėje žievėje, saloje ir prefrontalinėje žievėje, kurios dalyvauja skausmo emociniame vertinime ir dėmesio kontrolėje (79). Šie pokyčiai siejami su sumažėjusiu skausmo nemalonumu ir pakitusiu skausmo kognityviniu interpretavimu. Neurofiziologinės studijos taip pat rodo, kad hipnotinės instrukcijos gali moduluoti skausmo apdorojimą keliuose centrinės nervų sistemos lygiuose ir paveikti vadinamąjį „skausmo matricos“ tinklą (79). Jones ir kt. sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad hipnozės intervencijos gali pagerinti skausmo baigtis, lyginant su įprasta priežiūra ar laukimo kontrole, o didžiausi efektai nustatomi, kai hipnozė taikoma kartu su kitomis terapijomis, tarkim edukacija ar psichologinėmis intervencijomis (80). Klinikinių tyrimų duomenys taip pat rodo hipnozės potencialą lėtinio skausmo gydyme. Langlois ir bendraautorių sisteminė apžvalga ir metaanalizė parodė, jog hipnozė gali reikšmingai sumažinti skausmo intensyvumą pacientams, sergantiems muskuloskeletiniu ir neuropatiniu skausmu, o poveikis dažniausiai tampa ryškesnis po keleto terapinių sesijų (81). AHRQ sisteminės apžvalgose hipnozė priskiriama nefarmakologinėms intervencijoms, kurios gali būti naudingos kai kurioms lėtinio skausmo būklėms, nors tyrimų rezultatai išlieka heterogeniški ir reikalingi didesni aukštos kokybės klinikiniai tyrimai (9). Dėl poveikio tiek sensoriniams, tiek emociniams skausmo komponentams hipnozė laikoma viena iš galimų papildomų metodų multimodaliniame lėtinio skausmo gydyme.

4. 6. Placebo

Placebo efektas lėtinio skausmo kontekste apibrėžiamas kaip simptomų pagerėjimas, atsirandantis dėl gydymo konteksto, paciento lūkesčių ar psichologinių veiksnių, o ne dėl specifinio terapinio poveikio. Anksčiau buvo manoma, kad placebo efektui būtinas apgaulės elementas, tačiau naujesni tyrimai rodo, jog atviras placebo (angl. *Open - Label Placebo*, OLP) taip pat gali turėti teigiamą poveikį. 2025 metų Borg ir bendraautorių sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, apėmusioje 703 pacientus su lėtiniu muskuloskeletiniu skausmu, nustatyta, jog atviras placebo (OLP) neturėjo poveikio objektyviems fizinės funkcijos testams, tačiau buvo susijęs su nedideliu ar vidutiniu pagerėjimu paciento įvertintuose rodikliuose (fizinės funkcijos

efektas ir skausmo intensyvumas), lyginant su įprastu gydymu arba negydymu (82). Vis dėlto, autoriai pabrėžė, jog įrodymų lygis šiems rodikliams buvo žemas, visi tyrimai turėjo didelę šališkumo riziką pacientų įvertintiems rodikliams, o klinikinė OLP vertė nėra galutinai nustatyta (82). Konkretų klinikinį placebo efektą iliustruoja Ashar ir bendraautorių randomizuotas tyrimas, kuris įtraukė 101 suaugusįjį su lėtiniu nugaros skausmu. Vienkartinė atvira poodinė placebo (fiziologinio tirpalo) injekcija, skirta kartu su paaiškinimu apie placebo poveikį, po 1 mėnesio reikšmingai pagerino skausmo intensyvumą, nuotaiką ir miegą, palyginti su įprasta priežiūra. Tame pačiame tyrime fMRT duomenys parodė padidėjusį medialinės prefrontalinės žievės aktyvumą, sumažėjusį somatomotorinį aktyvumą skausmo metu ir sustiprėjusį medialinės prefrontalinės žievės ryšį su smegenų kamieno struktūromis, susijusiomis su skausmo reguliacija (83). Tai rodo, jog placebo nėra vien subjektyvus įsitikinimas, o gali būti susijęs su išmatuojama centrine skausmo moduliacija.

2024 metų “Nature” publikuotas mechanistinis tyrimas, kuris nagrinėjo placebo analgezijos neurobiologinius mechanizmus. Šis tyrimas nustatė, jog skausmo sumažėjimo lūkestis aktyvuoja rostralinės priekinės juostinio vingio žievės (rACC) neuronus, duodamas signalą mažinti skausmą, šie neuronai savo ataugomis toliau siunčia signalą į smegenų kamieną (tilto branduolį). Tiltos branduolys, gavęs komandą iš rACC neuronų, dalyvauja grandinėje, kuri siunčia nuskausminančius signalus į nugaros smegenis (84). Vadinas, galima daryti prielaidą, jog mūsų lūkesčiai fiziškai pakeičia tai, kaip smegenų kamienas apdoroja skausmo signalus, dar nespėjus suveikti jokiai vaistui. Šio kelio aktyvacija stiprina analgeziją, o kelio slopinimas panaikino placebo analgeziją ir sumažino skausmo slenkstį. Tyrime taip pat nustatyta gausi opioidinių receptorių ekspresija šiame kelyje, kas leidžia manyti, jog placebo efektas bent iš dalies veikia per endogeninės skausmo slopinimo sistemos mechanizmus (84). Nors tai buvo ikikliniškas modelis, tyrimas suteikia stiprų neurobiologinį pagrindą placebo analgezijai.

Dar viena svarbi 2024 metų Hohenschurz - Schmidt ir bendraautorių sisteminė apžvalga ir metaanalizė, analizavusi trijų grupių (aktyvus gydymas, placebo, jokio gydymo) tyrimus, parodė, jog placebo analgezija fizinių ir psichologinių intervencijų kontekste sukelia statistiškai reikšmingą ($SMD = 0,21$), tačiau nedidelį ir trumpalaikį skausmo sumažėjimą. Nepaisant mažo efekto dydžio, nustatyta, jog placebo sudaro reikšmingą dalį (apie 40 %) bendro trumpalaikio gydymo poveikio, o tai rodo svarbų nespecifinių veiksnių, tokių kaip paciento lūkesčiai, terapinis santykis ir gydymo kontekstas, vaidmenį. Vis dėlto, vidutinės ar ilgos trukmės efekto nenustatyta

(85). Vadinasi, placebo analgezija yra kompleksinis neurobiologinis atsakas į gydymo aplinką, gali prisidėti prie pradinio simptomų palengvėjimo, tačiau negali būti laikomas pakankamu savarankišku lėtinio skausmo gydymo metodu.

Doug Hardman ir bendraautoriai medicinos etikos straipsnyje nerekomenduoja apgaulingo klasikinio placebo taikymo dėl etinių priežasčių, susijusių su paciento autonomija ir informuotu sutikimu, tačiau pabrėžia atvirai taikomo (angl. *open - label placebo*, OLP) placebo naudą lėtiniam skausmui (86). Teigiama, jog atvirai taikomas placebo gali būti etiškai integruojamas į klinikinę praktiką, ypač dirgliosios žarnos sindromo atveju, ir netgi būti panašiai veiksmingas kaip ne pagal registruotą indikaciją vartojami vaistai (angl. *off - label*) (86). Visgi, placebo praktinis pritaikomumas ir efektyvumas kasdienėje klinikinėje praktikoje dar turi būti toliau vertinamas.

Apibendrinant galima teigti, jog lėtinis skausmas yra kompleksinis biopsichosocialinis reiškiny, kurio patyrimą lemia ne tik nociceptiniai signalai, bet ir kognityviniai, emociniai bei kontekstiniai veiksniai. Psichologinės intervencijos, tokios kaip kognityvinė elgesio terapija (KET), priėmimo ir įsipareigojimo terapija (ACT), sąmoningumu grįstos intervencijos, meditacija siekia keisti su skausmu susijusius mąstymo bei elgesio modelius ir gerinti emocijų reguliaciją. Tuo tarpu hipnozė ir placebo analgezija parodo, jog skausmo patyrimą gali moduluoti dėmesio procesai, lūkesčiai ir gydymo kontekstas, aktyvuodami centrinės skausmo moduliacijos sistemas. Nors šių intervencijų poveikis skausmo intensyvumui dažnai yra nedidelis ar vidutinis, tyrimai nuosekliai rodo jų teigiamą poveikį funkcionavimui, psichologinei savijautai ir gyvenimo kokybei. Todėl svarbu atlikti daugiau kokybiškų tyrimų vertinant šių terapijų efektyvumą ir rasti būdų kaip jas integruoti į klinikinę praktiką.

5. CENTRINĖ NEINVAZINĖ NEUROMODULIACIJA (rTMS, tDCS, tVNS)

Elektrinė smegenų stimuliacija yra taikoma įvairioms lėtinio skausmo būklėms gydyti, siekiant moduluoti centrinės nervų sistemos aktyvumą ir pakeisti skausmo apdorojimą be chirurginės ar invazinės intervencijos. Neinvazinė centrinė neuromoduliacija apima metodikas, kurios tiesiogiai veikia centrinės nervų sistemos skausmo apdorojimo tinklus, moduluodamos žievės jaudrumą ir

nusileidžiančiosios inhibicijos mechanizmus (87, 88). Šiuo metu egzistuoja kelios neinvazinės smegenų elektrostimuliacijos formos, įskaitant pasikartojančią transkranijinę magnetinę stimuliaciją (rTMS), transkranijinę tiesioginės srovės stimuliaciją (tDCS), taip pat rečiau taikomas technologijas, tokias kaip transkranijinę kintamosios srovės stimuliaciją (tACS) ar transkranijinę atsitiktinio triukšmo stimuliaciją (tRNS) (88). tDCS ir tACS veikia į galvos odą taikant silpnas elektros sroves, taip keičiant neuronų membraninį potencialą, sinapsinį plastiškumą ir žievės tinklų aktyvumą (88).

5. 1. Transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS)

Repetityvinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS) naudoja magnetinius impulsus, kurie indukuoja elektros sroves smegenų žievėje, dažniausiai taikant motorinę žievę arba dorsolateralinę prefrontalinę žievę (87). Pasikartojančios TMS poveikis priklauso nuo stimuliacijos dažnio - aukšto dažnio stimuliacija didina žievės aktyvumą, o žemo - slopina. Klinikinėje praktikoje labiausiai ištirtas motorinės žievės stimuliavimas, susijęs su nervinių skaidulų tarp gumburo ir žievės aktyvinimu (talamokortikolinių skaidulų) ir endogeninės analgezijos aktyvavimu (88). Sisteminių apžvalgų ir metaanalizių duomenimis, rTMS gali sumažinti neuropatinio ir centrinio skausmo intensyvumą bei kai kurių pacientų grupėse pagerinti funkcinis rodiklius, tačiau poveikis dažniausiai yra vidutinio stiprumo ir laikinas (87, 88). Efektyvumas labai priklauso nuo stimuliacijos vietos, dažnio, intensyvumo ir gydymo sesijų skaičiaus, o optimalūs gydymo protokolai šiuo metu išlieka nepakankamai apibrėžti (55). 2017 metų Cochrane sisteminėje apžvalgos duomenimis, rTMS turi vidutinio stiprumo analgezinį poveikį neuropatiniam skausmui, tačiau poveikis yra laikinas (88). Tad ši stimuliacija dažniau vertinama kaip ilgo kurso, nei vienkartinė intervencija. Dauguma tyrimų nurodo tik lengvus ir trumpalaikius nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip galvos skausmas, pykinimas ar odos dirginimas, tačiau pavieniais atvejais po rTMS buvo aprašyti ir traukuliai, tad svarbi atsargi pacientų atranka bei tikslus protokolų laikymasis (88). AHRQ 2020 m. sisteminė apžvalga taip pat nurodo, kad neinvazinė smegenų stimuliacija gali būti susijusi su nedideliais trumpalaikiais skausmo sumažėjimais, tačiau įrodymų kokybė yra žema arba vidutinė, o ilgalaikis poveikis nėra pakankamai įrodytas (9).

5. 2. Transkranijinė nuolatinės srovės stimuliacija (tDCS)

Transkranijinė DCS yra paprastesnė, patogesnė bei labiau prieinama technologija, kuri per elektrodų porą silpna nuolatinė elektros srove stimuliuoja pasirinktą smegenų sritį. Ši technologija moduliuoja neuronų aktyvumo slenkstį, bet nesukelia tiesioginių veikimo potencialų (90). tDCS ypač tiriama fibromialijos kontekste - duomenys rodo, jog ši terapija sumažina skausmo intensyvumą ir katastrofizavimą (91, 92). Knotkova ir bendraautorių sisteminėje apžvalgoje nustatyta, jog tDCS statistiškai reikšmingai sumažino skausmo intensyvumą, pagerino funkcinį aktyvumą, labiausiai - fibromialijos, nugaros smegenų pažeidimo ir lėtinio apatinės nugaros skausmo atvejais (93). Papildomi tyrimai pacientams po nugaros smegenų pažeidimo, patvirtino tDCS kaip palaikomąją terapiją, ypač esant neuropatiniam deginančiam skausmui, kuris menkai reaguoja į standartinį medikamentinį gydymą (94).

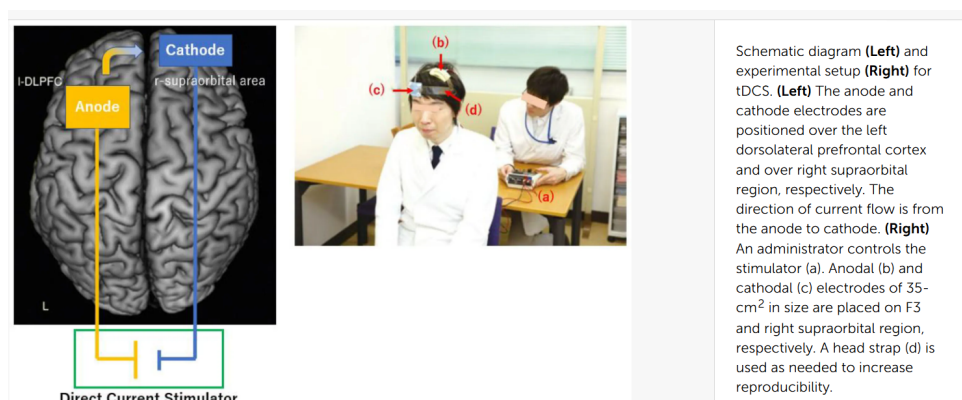
Svarbu tai, jog abiejų metodų poveikis pasireiškia per funkcijos ir psichologinių rodiklių pagerėjimą, o ne per tiesioginį skausmo sumažėjimą. Šie metodai gan gerai toleruojami, o pasitaikantys šalutiniai poveikiai - lengvas galvos odos dilginimas ar galvos skausmas dažnai praeina savaime. Pagrindiniai iššūkiai - individualios neuroanatominės variacijos, optimalaus protokolo parinkimas, ilgalaikio efektyvumo palaikymas ir standartizuotų gydymo algoritmų nebuvimas.

5. 3. Klajoklio nervo stimuliacija (tVNS)

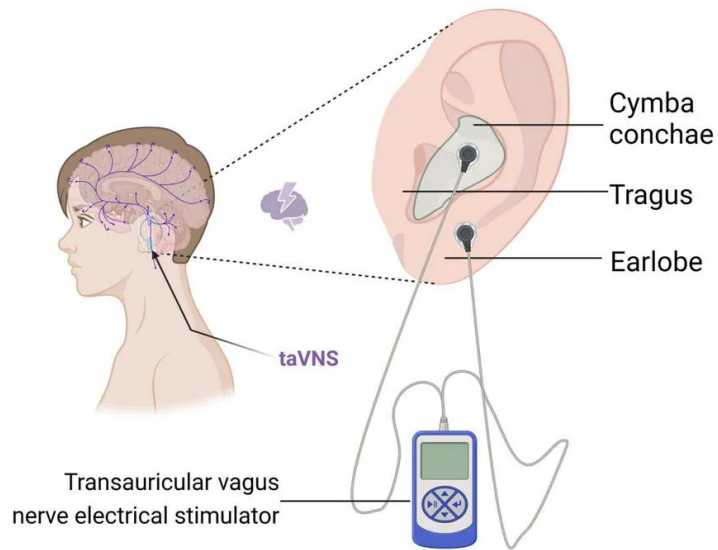
Neinvazinė klajoklio nervo stimuliacija (tVNS) skiriasi nuo kitų centrinės stimuliacijos būdų tuo, jog veikia ne tiesiogiai smegenų žievę, o per periferinę n. vagus stimuliaciją netiesiogiai moduliuoja centrinę nervų sistemą. Stimuliuojant ausies srityje esančią aurikulinę klajoklio nervo (n. vagus) šaką, signalai perduodami į smegenų kamieno branduolius, o iš ten keliauja į struktūras, kuriose skausmas suvokiamas (95). Be ausinės tVNS (taVNS), taip pat taikoma ir transkutaninė kaklinė klajoklio nervo stimuliacija (tcVNS), kuri atliekama stimuliuojant klajoklio nervo pluoštus kaklo srityje ir yra patvirtinta JAV Maisto ir vaistų administracijos migrenos bei klasterinio galvos skausmo gydymui (96). Transkutaninė aurikulinė stimuliacija veikia aktyvindama aferentines klajoklio nervo skaidulas, kurios per projekcijas smegenų kamiene aktyvuoja nucleus tractus solitarius (NTS) ir su juo susijusias centrinės skausmo moduliacijos struktūras (95, 96). Neurobiologiniu požiūriu klajoklio nervo stimuliacija moduliuoja žievines ir požievines struktūras, susijusias su skausmo, emocijų ir autonominės reguliacijos

procesais, taip pat veikia pagrindinius neuroninius tinklus ir neurotransmiterių (GABA, noradrenalino, serotonino, endogeninių opioidų) išsiskyrimą. Šie mechanizmai, kartu su priešuždegiminiu poveikiu, laikomi pagrindu tVNS efektyvumui lėtinėse būklėse, tokiose kaip fibromialgija ir depresija (97, 98). Costa ir bendraautorų sisteminėje apžvalgoje, apėmusioje 15 tyrimų, nustatyta, jog tVNS sukelia nedidelį - vidutinį, tačiau statistiškai reikšmingą skausmo intensyvumo sumažėjimą, lyginant su aktyviomis ar tariamomis (sham) kontrolėmis. Didžiausias analgezinis poveikis stebėtas taikant žemo dažnio (1 - 25 Hz) stimuliaciją, 0,2 - 5 mA srovės stiprumą bei apie 30 minučių trukmės seansus, atliekamus 3 - 5 kartus per savaitę, iš viso apie 20 seansų per 4 savaites (96). Dėl palankaus saugumo profilio ir mažos nepageidaujamų reiškinių rizikos tVNS laikoma perspektyvia papildoma intervencija multimodaliniame lėtinio skausmo gydyme (95). NICE vertinimu transkutaninė klajoklio nervo stimuliacija laikoma saugia procedūra, tačiau jos klinikinio veiksmingumo įrodymai yra riboti, todėl rekomenduojama taikyti ją tik tyrimų kontekste arba su klinicine stebėseną (49). AHRQ taip pat nėra pateikusi specifinių rekomendacijų dėl tVNS lėtinio skausmo gydymui ir pabrėžia nepakankamą aukštos kokybės įrodymų bazę (9).

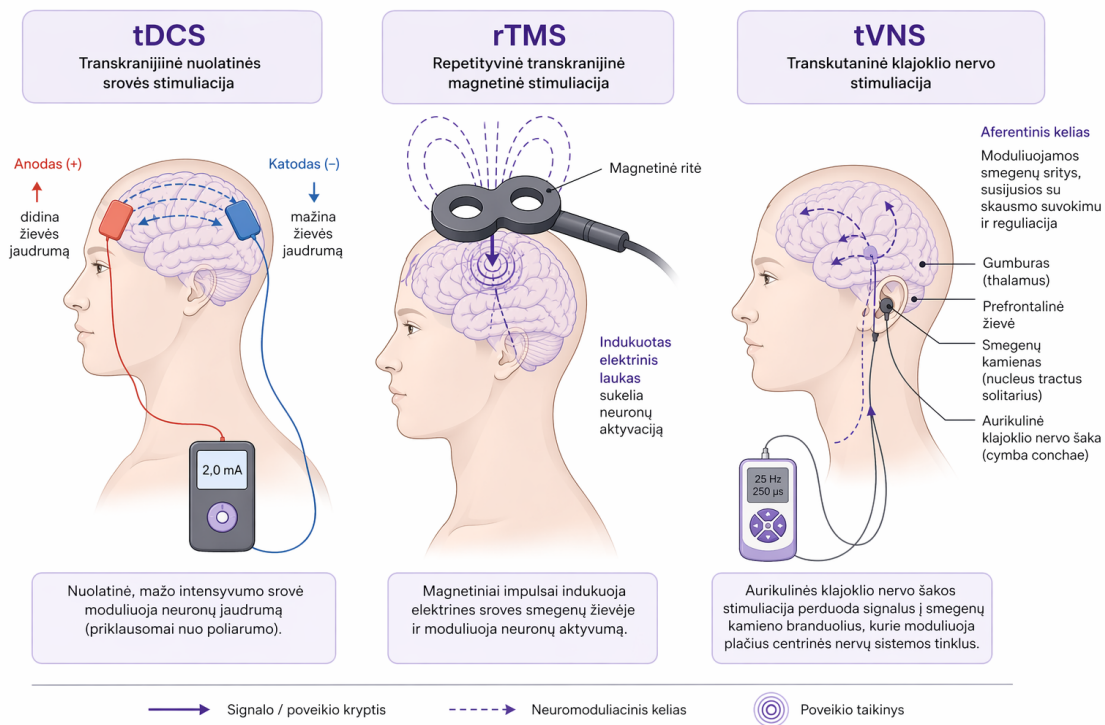
Apibendrinimas. Apskritai neinvazinės neuromoduliacijos metodai gali suteikti nedidelį ar vidutinį trumpalaikį skausmo sumažėjimą bei pagerinti funkcinis ir psichologinius rodiklius. Tačiau jų klinikinis pritaikomumas vis dar ribotas dėl nevienareikšmių rezultatų, optimalių protokolų stokos ir nepakankamų ilgalaikių duomenų (9, 49). Todėl šiuo metu šios technologijos dažniau vertinamos kaip papildomos, o ne pagrindinės lėtinio skausmo gydymo priemonės.



Pav. 4. tDCS diagrama (kairė) ir eksperimentinis tyrimas (dešinė). Elektrodai dedami ant kairės dorsolateralinės prefrontalinės žievės ir per dešinę supraorbitalinę regioną. Elektros srovė teka iš anodo į katodą (pagal 154 šaltinį).



Pav. 5. Transkutaninis aurikulinis klajoklio nervo stimuliavimas (pagal 155).



Pav. 5. Schema sukurta naudojant dirbtinio intelekto įrankį (pagal 87, 93, 96, 156).

6. NAUJOS SKAITMENINĖS PRIEMONĖS

Išplėstinė realybė (XR), apimanti virtualią realybę (VR), papildytą realybę (AR) ir mišrią realybę (MR), tampa vis svarbesne skaitmeninės terapijos priemone lėtinio skausmo valdyme. Šios technologijos leidžia sukurti imersines, interaktyvias aplinkas, kurios nukreipia dėmesį nuo kūno pojūčių ir mažina skausmo suvokimą per dėmesio keitimą ir disociacinius mechanizmus (12).

6. 1. Virtuali realybė

Virtuali realybė (VR) - tai interaktyvi kompiuterinė aplinka, sukurianti sensorinę imersiją bei buvimo kitoje erdvėje pojūtį. Iš pradžių taikyta ūminio procedūrinio skausmo valdymui, ypač pertvarstant nudegimus, ši technologija vis dažniau taikoma ir lėtinio skausmo gydyme (99).

VR analgezinis poveikis yra daugialypis. Vienas pagrindinių mechanizmų - dėmesio nukreipimas, kai intensyvi sensorinė stimuliacija konkuruoja su nociceptine informacija ir mažina skausmo suvokimą (100). Tačiau lėtinio skausmo kontekste vien dėmesio nukreipimo nepakanka. Antrasis veikimo mechanizmas susijęs su neuroplastiškumu - reguliariai taikoma VR gali padėti keisti maladaptyvius skausmo suvokimo modelius, ypač naudojant judančius vaizdinius ar kūno reprezentacijos modifikacijas (101). Svarbus ir psichologinis aspektas - VR leidžia pacientui saugioje aplinkoje atlikti judesius, kurių anksčiau vengė dėl skausmo, taip mažinti katastrofizavimą ir atkurti pasitikėjimą savo kūnu (102). Klinikiniai tyrimai rodo augantį VR efektyvumą, nors rezultatai išlieka nevienareikšmiai. Sisteminių apžvalgų duomenimis, VR gali reikšmingai sumažinti skausmo intensyvumą, ypač lėtinio nugaros skausmo ar kompleksinio regioninio skausmo sindromo atvejais (101). Tačiau kitose būklėse, pavyzdžiui, fibromialgijoje, poveikis skausmui yra ribotas, nors pastebimas teigiamas psichologinis poveikis (mažesnis skausmo katastrofizavimas, geresnė miego kokybė) (103). Lėtinio kaklo skausmo tyrime Harvie ir bendraautoriai nustatė įdomų fenomeną: kai buvo rodomi vaizdai aplink galvos sukimosi amplitudę (parodant didesnę amplitudę nei reali), pacientai jautė mažiau diskomforto judant. Tai patvirtina, jog lėtinis skausmas bent iš dalies yra susijęs su smegenų prognostiniais modeliais, o ne tik su periferiniu audinių pažeidimu (104). Garcia ir bendraautoriai atliko randomizuotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuris parodė, jog VR poveikis gali išlikti ilgą laiką. Po 56 seansų per 8 savaites VR programos nustatytas reikšmingas skausmo intensyvumo ir kasdienės veiklos apribojimo sumažėjimas, kuris išliko po 3 mėnesių (105). Tai rodo, kad VR gali ne tik laikinai

nukreipti dėmesį, bet ir turėti ilgalaikį poveikį skausmo suvokimo mechanizmomams. Svarbus žingsnis VR integracijoje į klinikinę praktiką buvo JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtinta sistema „EaseVRx“, skirta apatinės dalies lėtinio nugaros skausmo mažinimui. Šioje sistemoje ir buvo panaudota 8 savaitių VR programa (106). Nors AHRQ 2020 metais VR vertino kaip besivystančią technologiją, apžvalga pabrėžė stiprėjančią įrodymų bazę ir skatino tolesnius didelės imties tyrimus (9). Apibendrinant, VR ir kitos technologijos pasižymi dideliu potencialu lėtinio skausmo valdyme, ypač dėl jų gebėjimo veikti ir sensorinius, ir kognityvinius skausmo aspektus. Visgi, ribojantys veiksniai išlieka - didelė įrangos kaina, individų skirtumai, pykinimo jausmas. Todėl reikalinga atlikti daugiau aukštos kokybės tyrimų, siekiant įvertinti ilgalaikį efektyvumą ir optimalius gydymo taikymo protokolus (100).

7. MINIMALIAI INVAZINĖS PROCEDŪROS

Periferinė nervo stimuliacija, radiofrekvencija ir krioneurolizė yra minimaliai invazinės intervencinės procedūros, veikiančios tiesiogiai periferinės nervų sistemos lygmeniu. Jos dažniausiai taikomos pacientams, kuriems konservatyvus gydymas nėra pakankamai efektyvus. Remiantis Amerikos skausmo ir neuromokslų asociacijos (angl. *American Society of Pain and Neuroscience*, ASPN) gairėmis, šios procedūros gali būti laikomos tarpine grandimi tarp konservatyvaus gydymo ir pilnos implantacinės neuromoduliacijos (107).

7. 1. Periferinė nervo stimuliacija (PNS)

PNS veikia implantuojant mažą elektrodą šalia specifinio periferinio nervo, o įvedimo tikslumui naudojamas ultragarsas arba fluoroskopija. Šis prietaisas skleidžia elektrinius impulsus, taip stimuliuodamas nervą, o pacientai gali su pulteliu keisti stimuliacijos stiprumą (109). Pirmą kartą ši stimuliacija buvo atlikta 1965 metais, kai Melzack ir Wall išbandė savo vartų kontrolės skausmo teoriją - į savo poakinę angą (lot. *foramen infraorbitale*) įvesdami elektrodus ir sukurdami paresteziją (108). PNS veikia pagal “vartų kontrolės” mechanizmą - stimuliuojant stambias jutimines skaidulas slopinamas skausmo signalų perdavimas iš nociceptinių skaidulų į centrinę nervų sistemą (17). Ilgą laiką šis metodas reikalavo chirurginio elektrodo implantavimo, kas ribojo jo taikymą. Šiuo metu PNS yra pasiekusi naują (ketvirtą) išsivystymo etapą, kai

naudojamos sistemos, leidžiančios perduoti energiją per odą tiesiai į elektrodą implantacijos vietoje. Dėl to nebereikia per sąnarius vesti laidų ir taip sumažėja jų nusidėvėjimo, pasislinkimo ar lūžimo rizika (108). Pastarojo dešimtmečio technologijų pažanga - minimaliai invaziniai, nešiojami ir bevieliai stimulatoriai ženkliai išplėtė PNS metodo pritaikomumą (109).

Latif ir bendraautoriai paskelbė PNS gaires, taikomas lėtiniam skausmui, kuriose nurodyta, jog PNS yra veiksminga periferinio neuropatinio, lėtinio migrenos, pooperacinio lėtinio skausmo bei amputacijos „fantominio“ skausmo atvejais (109). Mao ir bendraautoriai naratyvinėje apžvalgoje apžvelgė periferinio nervo stimuliacijos efektyvumą neuropatinio skausmo atvejais. Teigiama, jog PNS padeda amputacijos pacientams atkurti jutimus, o komplikacijų, tokių kaip infekcija ar erozija, dažnis yra gan žemas. Visgi, PNS elektrodų polinkis migruoti gali privesti prie komplikacijų - raumenų susitraukimo ar sumažėjusio efektyvumo, tad svarbu gerinti įdūrimo technikas bei elektrodų dizainą (110). Ilfeld ir bendraautorių tyrimas parodė, jog ultragarsu kontroliuojama perkutaninė periferinė nervo stimuliacija yra techniškai įmanoma po peties operacijų ir gali sumažinti skausmą bei opioidų poreikį vėlesniu pooperaciniu laikotarpiu. Visgi, ankstyvasis analgezinis poveikis nėra toks stiprus, kaip taikant nervų blokadą (111). Standiford ir bendraautorių sisteminė apžvalga tyrė periferinio nervo stimuliacijos efektyvumą lėtinio skausmo mažinimui ir funkciniam pagerėjimui. Tyrimo metu rasta, jog 5 RCT ir 4 stebėjimo tyrimai palaiko periferinio nervo stimuliacijos taikymą klinikinėje praktikoje, o daugiausiai įrodymų yra neuropatinio skausmo atvejais (112). Gilmore ir bendraautorių RCT parodė, jog 60 dienų trunkanti perkutaninė periferinio nervo stimuliacija amputuotiems pacientams reikšmingai sumažino skausmą (67% sumažėjimas) lyginant su placebo grupe, o efektas išliko iki 12 mėn. Taip pat nustatytas depresijos simptomų sumažėjimas, rodantis galimą ilgalaikį terapinį poveikį net ir be nuolatinės PNS implantacijos (113).

7. 2. Radiodažnuminės srovės abliacija (RFA)

Radiodažnuminė abliacija - tai procedūra, kurios metu aukšto dažnio alternuojanti elektros srovė yra perduodama per adatos elektrodą, kuris įtaisytas netoli stimuliuojamo nervo. Šitaip sukurama vietinė šiluma, kuri nutraukia skausmo signalo perdavimą, pažeisdama nervines skaidulas (114). Ši technika naudojama įvairioms lėtinio skausmo formoms: veido skausmui, galvos skausmams, skausmui po mastektomijos, sąnarių skausmams ir muskuloskeletiniams

skausmams (115). Pagrindinis RFA privalumas, lyginant jį su farmakologinėmis ar įprastomis intervencinėmis terapijomis - ilgiau trunkantis skausmo sumažėjimas, minimaliai invazyvus RF pobūdis ir gan retai pasitaikančios komplikacijos (116).

Klinikinis RFA pritaikymas, minimas Idahor ir bendraautorių straipsnyje apie RF poveikį lėtinio skausmo būklėms, yra platus (117). Jis naudojamas esant skausmui sakroilijiniame sąnaryje, facetiniam sindromui, neuropatiniam skausme (orofacialiniam skausmui, oksipitalinės neuralgijos skausmams), kompleksiniame regioninio skausmo sindrome (117). Nauji tyrimai rodo, jog aušinama RFA, nukreipta į kryžkaulio nervus yra veiksmingesnė skausmo mažinime, nei tradiciniai sakroilijinio sąnario skausmo gydymo metodai (118). Facetinio sindromo, kuris susijęs su lėtiniu nugaros skausmu, atveju, naudojama konvencinė RFA, pulsinė RFA ir RFA su aušinimo funkcija (119). Neuropatiniam skausmui, ypač trišakio nervo neuralgijai (orofacialiniam skausmui), kurio gydymas dažniausiai būna prieštraukuliniai vaistai, kai kuriais atvejais dėl vaistų netoleravimo reikalingas chirurginis gydymas. Tokiais atvejais kaip alternatyva siūlomos perkutaninės procedūros - glicerolio injekcijos ir RFA (120). Oksipitalinės (pakaušio nervo) neuralgijos atveju pacientams, kuriems neveikia konservatyvus gydymas, skausmui ilgam sumažinti rekomenduojama RFA (121). Kompleksinio regioninio skausmo sindromo atveju (angl. *Complex regional pain syndrome*, CRPS, liet. KRSS), kuris atsiranda po traumos ir yra intensyvesnis bei ilgiau užtrukęs, nei įprasta, kol kas nėra visuotinio gydymo protokolo. Tyrimai rodo, jog RFA procedūra, nukreipta į žvaigždinį mazgą (lot. *ganglion stellatum*), sukelia ilgo veikimo simpatetinę supresiją ir skausmo sumažėjimą KRSS pacientams (122). Naujai išleistoje Shokanov ir bendraautorių sisteminėje apžvalgoje, tyrusioje RF efektyvumą lėtiniam nugaros skausmui, daromos išvados, jog RF neturi pranašumo jį lyginant su sham gydymu diskogeninio ar su facetiniu sąnariu susijusio lėtinio nugaros skausmo atvejais. Visgi, sakroilijinio sąnario skausmui RF gali būti naudingas, ypač tinkamai parinkus pacientus ir taikant kiek alternatyvias technikas - kapsulinę ar atšaldytą RFA. Gydymas šiomis alternatyviomis RF technikomis buvo siejamas su didesniu ir ilgiau išliekančiu skausmo sumažėjimu, kai kuriose grupėse net iki 12 mėnesių po gydymo (123).

Idahor ir bendraautoriai savo straipsnyje daro išvadą, jog RFA turi daug potencialo lėtinio skausmo būklėms. Ši minimaliai invazyvi procedūra efektyviai ir ilgam laikui gali sumažinti skausmą pacientams, kuriems tradiciniai gydymo metodai nebuvo veiksmingi. Taip pat pažanga

robotikos, biomarkerių moksle veda prie didesnio tikslumo ir individualizuoto gydymo. Visgi, iššūkiai dėl saugumo, ilgalaikių pasekmių ir prieigos išlieka. Teigiama, jog būtini kruopštūs tyrimai, technologiniai patobulinimai ir įtrauki sveikatos sistema, jog būtų išnaudojamas RFA potencialas (117).

7. 3. Krioneurolizė (Cryo)

Krioneurolizė - procedūra, kurios metu ekstremalus šaltis (nuo - 20 iki -100 °C) taikomas tiesiogiai prie periferinio nervo, sukeliant laikiną aksonotmezę: pažeidžiamas mielinas ir aksonai, tačiau epineuriumo struktūra išlieka nepažeista, kas leidžia nervui atsinaujinti per 3 - 6 mėnesius (124). Šios procedūros esmė - “užšaldyti” nervą, taip užblokuojant skausmo signalo plitimą (125). Krioneurolizė, pasižyminti minimaliu invazyvumu ir išliekančiu skausmo sumažėjimu, turi pranašumų prieš tradicinius gydymo metodus (126). Šios procedūros ištakos mena senovės Egipto ir Graikijos laikus, kai žinomi tų laikų gydytojai, tokie kaip Hipokratas, žaizdų gydymui naudojo ledą ir sniegą (127). Moderni krioneurolizė atsirado XX amžiuje, o 1913 metais gydytojas Irving S. Cooper sukūrė skystą azoto zoną, pasiekiantį -196°C temperatūrą, kuriuo buvo gydomas Parkinsonas (128).

Šiais laikais krioneurolizė yra prieinama procedūra, net ir Lietuvoje. Kalbant apie efektyvumą ir pritaikymą, daugiausiai ši terapija naudojama lėtiniais neuropatiniais, obturatorio nervo neuralgijos, spazminiais, galvos, amputaciniams “fantominiais”, po chirurginių dantų procedūrų esančiams skausmams (129). Ilfeld ir bendraautorių tyrimo rezultatai rodo, jog krioneurolizė, atliekama prieš ortopedines operacijas, statistiškai reikšmingai sumažino pooperacinį skausmą ir opioidų vartojimą iki 6 savaičių po intervencijos (130). Gabriel ir bendraautoriai aprašė krioneurolizės taikymą lėtinio kelio skausmo atvejams, kai pacientai nebuvo kandidatai artroplastikai: 73 % pacientų pasiekė kliniškai reikšmingą skausmo sumažėjimą, o 60 % šis skausmo sumažėjimas išsilaikė net 6 mėnesius iki stebėjimo laikotarpio pabaigos (131). Provenzano ir bendraautoriai apžvelgė naujausius krioneurolizės taikymų duomenis sąnarių, galvos ir kaklo skausmui - paminėta, jog procedūra yra gana saugi, pacientai ją gerai toleruoja, taip pat atkreiptas dėmesys į individualizuoto nervo parinkimo svarbą, kadangi procedūros efektyvumas labai priklauso nuo tikslumo (132).

Apibendrinant, minimaliai invazinės intervencinės procedūros užima svarbią vietą lėtinio skausmo gydyme ir dažniausiai taikomos pacientams, kuriems konservatyvus gydymas nebuvo veiksmingas (107). Nors šios terapijos pasižymi geru saugumo profiliu ir gali užtikrinti ilgalaikį skausmo sumažėjimą bei funkcijos pagerėjimą, jų efektyvumas išlieka nevienareikšmis ir priklauso nuo tinkamos pacientų atrankos bei procedūros tikslumo (117, 123). Šiuo metu periferinė nervo stimuliacija yra efektyviausia periferinio neuropatinio ir fantominio skausmo atvejais, radiodažnuminė abliacija - sakroilijinio sąnario skausmui, o krioneurolizė - pooperaciniam, osteoartrito ar neuropatiniam skausmui (123,132). Ateityje šių metodų reikšmė klinikinėje praktikoje turėtų dar labiau didėti, ypač atsižvelgiant į technologijų tobulėjimą ir vis didesnę dėmesį personalizuotam, į pacientą orientuotam skausmo gydymui.

8. INTEGRUOTOS TERAPIJOS

Integratyvios ir papildomos terapijos (angl. *Complementary and alternative medicine*, CAM) apima įvairias nefarmakologines intervencijas, kurias naudojamos kartu su įprastiniu gydymu arba, rečiau, kaip alternatyva jam. Šiuolaikinėje literatūroje vis dažniau vartojamas terminas integratyvi medicina, pabrėžiantis šių metodų taikymą kartu su įrodymais grįsta medicina, siekiant holistinio požiūrio į pacientą. CAM intervencijos dažniausiai skirstomos į kelias grupes, iš kurių viena svarbiausių lėtinio skausmo kontekste yra proto - kūno terapijos (angl. *Mind-body therapies*), apimančios metodus, kurie sąveikauja tarp psichologinių procesų ir fiziologinių organizmo sistemų (133). Lėtinio skausmo gydyme CAM metodai vertinami kaip potenciali multimodalinio gydymo dalis, nes jie gali veikti keliais mechanizmais: moduluoti centrinės nervų sistemos skausmo apdorojimą, mažinti autonominės nervų sistemos hiperaktyvumą, gerinti emocinę savijautą bei didinti paciento įsitraukimą į gydymo procesą. Tokios intervencijos kaip akupunktūra, joga, Tai Chi, Qigong ar muzikos terapija gali veikti tiek per biologinius mechanizmus (pvz., neuromediatorių ar endogeninių opioidų sistemų aktyvaciją), tiek per psichologinius procesus, tokius kaip dėmesio nukreipimas, relaksacija ir emocijų reguliacija (9).

Nors daugelio CAM intervencijų įrodymų bazė išlieka heterogeniška, sisteminės apžvalgos ir klinikinės gairės rodo, kad kai kurios iš jų gali turėti nedidelį ar vidutinį teigiamą poveikį

skausmo intensyvumui ir funkcionavimui, ypač derinant su kitomis gydymo formomis. Dėl to šios terapijos vis dažniau įtraukiamos į integruotus modelius, kurie yra orientuoti į pacientą biopsichosocialiniu požiūriu (9).

8.1. Akupunktūra

Akupunktūra tradicinėje kinų medicinoje (angl.: *traditional Chinese medicine*, TCM) yra praktikuojama jau daugiau nei 3000 metų, derinant su vaistažolėmis, dieta, Tui Na masažu ar energijos praktikomis (Tai Chi ir Qigong) (134). TCM tikslas - palaikyti kūno energijos homeostazę ir jo pusiausvyrą su aplinka. Pagal TCM doktriną, organizmo funkcijas reguliuoja dvi tarpusavyje sąveikaujančios ir viena kitą papildančios jėgos - Yin (pasyvios savybės: šaltis, tamsa, drėgmė) ir Yang (aktyvios savybės - šiluma, šviesa, sausumas). Šių jėgų pusiausvyrą lemia gyvybinės energijos (*Qi*) cirkuliaciją, kuri vyksta per 12 meridianų sistemą (365 taškai kūne). Manoma, jog skausmas ar liga atsiranda sutrikus šiai cirkuliacijai (134). Akupunktūros metu į specifinius kūno taškus įvedamos plonos sterilios adatos, kurios paprastai paliekamos 20 - 30 minučių, siekiant atkurti Yin ir Yang pusiausvyrą bei pagerinti Qi tekėjimą (135). Šiuolaikinėje medicinoje Vakarų šalyse akupunktūra interpretuojama kaip neuromoduliacinė intervencija, taikoma lėtinio skausmo gydymui. Didelė dalis Pasaulio sveikatos organizacijos (WHO) nurodomų akupunktūros indikacijų yra susijusios su lėtinio skausmo gydymu (136).

Manoma, kad akupunktūros analgezinis poveikis susijęs tiek su periferiniais, tiek su centrinės nervų sistemos mechanizmais. Pojūčiai akupunktūros metu, vadinami *deqi*, apima spaudimo, sunkumo ar maudimo jausmus adatos vietoje ir yra siejami su specifinių smegenų sričių aktyvacija neurovaizdiniuose tyrimuose. Periferiniu lygiu adatos įvedimas sukelia vietinį audinių dirginimą, aktyvuoja A-delta ir C nervines skaidulas, skatina neuromediatorių išsiskyrimą ir gali turėti mechaninį poveikį fascijai. Tuo tarpu centrinėje nervų sistemoje akupunktūra moduliuoja skausmo apdorojimą keliuose lygiuose. Naujesni neurovaizdinimo tyrimai rodo, kad akupunktūros analgezija veikia priekinę cingulinę žievę (ACC) ir salą (insulą), kurie dalyvauja skausmo emociniame vertinime. Taip pat akupunktūra veikia somatosensorines sritis atsakingas už skausmo lokalizacijos ir intensyvumo apdorojimą (137, 138). Be to, nugaros smegenų lygyje įsijungia vartų kontrolės mechanizmai ir nusileidžiančiosios inhibicijos sistemos, o smegenų

kamiene aktyvuojamos struktūros, susijusios su serotonino, noradrenalino ir endogeninių opioidų išsiskyrimu (135). Šių smegenų tinklų pokyčiai rodo, kad akupunktūra gali keisti skausmo suvokimą ne tik periferiniu, bet ir centriniu lygiu, per dėmesio, emocijų reguliacijos ir kognityvinius skausmo aspektus. Klinikiniai tyrimai rodo, kad akupunktūra gali būti veiksminga mažinant lėtinį nugaros skausmą, osteoartrito, kaklo skausmą, migrenos ir fibromialgijos sukeltus skausmus, ypač tais atvejais, kai svarbus centrinės nervų sistemos vaidmuo skausmo palaikyme. Didelės apimties metaanalizėje, apėmusioje daugiau nei 20 000 pacientų, nustatyta, kad akupunktūra reikšmingai sumažino lėtinio skausmo intensyvumą, palyginti su įprasta priežiūra ir „sham“ akupunktūra, o efekto dydis siekė SMD apie 0,2 - 0,3 (133). Šie rezultatai patvirtino, jog akupunktūros poveikis yra kliniškai reikšmingas ir nepaaiškinamas vien placebo efektais. Be to, nustatyta, jog akupunktūros poveikis gali išlikti iki 12 mėnesių po gydymo, kas rodo ilgalaikį terapinį efektą (133). Akupunktūra laikoma saugia procedūra, jei atliekama kvalifikuoto specialisto. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra lengvi ir laikini - skausmas ar diskomfortas adatos įvedimo vietoje, nedidelės hematomos, o rimtos komplikacijos, tokios kaip infekcija ar pneumotoraksas, yra retos (137). Kontraindikacijos apima kraujo krešėjimo sutrikimus, aktyvias odos infekcijas ar pažeidimus adatos vietoje, taip pat reikalauja atsargumo pacientams, vartojantiems antikoagulantus (137). Klinikinėse gairėse akupunktūros vaidmuo vertinamas atsargiai, tačiau pripažįstamas. AHRQ apžvalgoje nurodoma, kad akupunktūra gali suteikti nedidelę, bet kliniškai reikšmingą naudą lėtinio skausmo gydyme (9), o NICE gairės (2021) rekomenduoja ją svarstyti pacientams, sergantiems lėtiniu pirminiu skausmu, kaip multimodalinio gydymo dalį (49).

8. 2. Joga, Tai Chi ir Qigong

Joga, Tai Chi ir Qigong yra senovinės proto - kūno praktikos, atsiradusios skirtingose kultūrose, bet turinčios bendrą tikslą - harmonizuoti sąveiką tarp proto ir kūno. Jos dar vadinamos proto - kūno pratimais (angl. *mind-body exercise*, MBE). Šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad šios intervencijos veikia keliais lygmenimis: mažina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, didina parasimpatinį tonusą, moduliuoja HPA ašį, gerina kūno suvokimą ir veikia smegenų tinklus, susijusius su dėmesiu, emocijų reguliacija bei skausmo apdorojimu (139, 140). Neurovaizdinimo tyrimai rodo, kad reguliari praktika siejama su pokyčiais saloje, prefrontalinėje žievėje ir priekinėje juostinėje žievėje, kurie dalyvauja skausmo ir emocijų reguliacijoje (140).

8.2.1. Joga

Joga yra iš senovės Indijos kilusi praktika, atsiradusi prieš daugiau nei 5000 metų, kurią sudaro keturios esminės praktikos - asana (struktūruotos fizinės pozos), pranayama (kvėpavimo technikos), dharana (sąmoningumas) ir dhyana (meditacija) (139). Egzistuoja įvairios jogos formos - nuo švelnių (Hatha, Yin) iki intensyvesnių (Vinyasa, Ashtanga), tačiau lėtinio skausmo gydyme dažniausiai taikomos terapinės, lėtesnio tempo praktikos, orientuotos į judesio kontrolę, kvėpavimą ir atsipalaidavimą (141). Tyrimai rodo, jog joga veikia keliais mechanizmais: mažina raumenų įtampą, gerina kūno suvokimą (interocepciją) ir moduliuoja autonominės nervų sistemos veiklą, didindama parasimpatinį aktyvumą bei mažindama reagavimą į stresą (139). Cochrane sisteminė apžvalga parodė, kad joga, lyginant su pasyviu gydymu, netaikant fizinių pratimų, gali sukelti nedidelį skausmo sumažėjimą ir funkcijos pagerėjimą pacientams su nugaros skausmu, tačiau šie pokyčiai yra mažos klinikinės reikšmės. Lyginant su kitomis fizinio aktyvumo formomis, teigiama, jog joga turi panašų poveikį funkcijai, o dėl skausmo ir gyvenimo kokybės išlieka neapibrėžtumas dėl žemos įrodymų kokybės. Taip pat joga susijusi didesniu lengvų nepageidaujamų reiškinių dažniu, lyginant su fiziniu neveiklumu, tačiau jų dažnis panašus kaip ir kitų fizinio aktyvumo formų (141). Valerie Cotton ir bendraautoriai tyrime lygino jogų ir fiziškai aktyvios kontrolinės grupės asmenų autonominės nervų sistemos reagavimą į skausminį stimulą. Nustatyta, jog jogai kvėpavo giliau ir lėčiau bei pasižymėjo didesniu autonominės nervų sistemos aktyvumu, o fiziologinės reakcijos tiek į skausmingus, tiek į neskausmingus dirgiklius buvo panašios, skirtingai nei kontrolinėje grupėje (142). Šie rezultatai leidžia įtarti, jog jogos praktika gali būti susijusi su geresne autonominės nervų sistemos reguliacija ir pakitusiu skausmo suvokimu, kai skausmas patiriamas kaip mažiau intensyvus ir yra geriau toleruojamas. Metaanalizė parodė, kad joga gali mažinti skausmą trumpuoju ir vidutiniu laikotarpiu (3 mėnesiai ir 3-6 mėnesiai po gydymo) bei gerinti funkcinę būklę, palyginti su neaktyviu gydymu, tačiau neturi aiškaus pranašumo lyginant su kitomis fizinio aktyvumo ar fizioterapijos formomis (143). Tai rodo, jog jogos poveikis greičiausiai susijęs ne tik su specifiniais pratimais, bet ir su bendru fizinio aktyvumo ir savireguliacijos efektu. Be to, Saper ir bendraautorių randomizuotas klinikinis tyrimas parodė, jog joga yra ne mažiau efektyvi nei standartinė fizioterapija, pabrėžiant jos potencialą kaip alternatyvią ar papildomą gydymo priemonę (144). AHRQ duomenimis, joga esant lėtiniam nugaros skausmui susijusi su vidutiniu

funkcijos pagerėjimu bei nedideliu skausmo sumažėjimu iki 3 mėnesių po intervencijos ir mažu funkcijos pagerėjimu bei vidutiniu skausmo sumažėjimu 3 - 6 mėnesiai po intervencijos (9).

8. 2. 2. Tai Chi ir qigong

Tai Chi yra lėto, švelnaus ir koordinuoto judesio bei fizinių pozų praktika, kurios metu stengiamasi išlaikyti meditacinę būseną bei kontroliuoti kvėpavimą. Ši praktika kilo iš senovės kovų menų Kinijoje ir dažnai apibūdinama kaip „meditacija judesyje“ (145). Randomizuotame klinikiname tyrime nustatyta, kad Tai Chi buvo efektyvesnis nei aerobinė mankšta fibromialgijos gydyme, reikšmingai sumažindamas skausmo intensyvumą ir pagerindamas fizinį funkcionavimą bei gyvenimo kokybę (146). Metaanalizės taip pat rodo, kad Tai Chi gali turėti nedidelį ar vidutinį poveikį skausmui ir funkcijai, ypač sergant osteoartritu ir kitomis lėtinio skausmo būklėmis (147). Šie efektai siejami su geresne pusiausvyra, raumenų kontrolės gerinimu bei autonominės nervų sistemos reguliacija.

Qigong yra panaši į Tai Chi praktika, tačiau dažniau orientuota į paprastesnius, pasikartojančius judesius ir kvėpavimo bei dėmesio kontrolę. Tyrimai rodo, kad qigong gali mažinti skausmo intensyvumą, gerinti miegą ir psichologinę savijautą, ypač pacientams, sergantiems lėtiniu muskuloskeletiniu skausmu (148). Skausmui ir funkcijai nustatytas nedidelis - vidutinis efektas, tačiau dėl mažo tyrimų skaičiaus įrodymų kokybė išlieka ribota (148). Vis dėlto, palyginti su joga ar Tai Chi, qigong įrodymų bazė išlieka ribotesnė ir heterogeniškesnė, todėl jo efektyvumas vertinamas atsargiau.

Mak ir bendraautorai sudarė įrodymų žemėlapi (angl. *evidence map*), kuriame apibendrina 26 sistemines apžvalgas apie Tai chi ir qigong, atliktas 2014 - 2024 metais. Lėtinio skausmo kontekste gali gerinti funkciją, mažinti skausmo intensyvumą, tačiau įrodymų stiprumas dažnai vidutinis arba žemas, o rezultatai išlieka nevienareikšmiai. Dauguma apžvalgų nurodė, kad Tai Chi ir Qigong yra saugios intervencijos, nes rimtų nepageidaujamų reiškinių beveik nenustatyta (149). Tai rodo, kad šios praktikos gali būti naudingos kaip papildomos gydymo priemonės lėtinio skausmo valdyme, tačiau jų efektyvumas labai priklauso nuo konteksto ir lyginamosios intervencijos.

Apibendrinant, joga, Tai Chi ir Qigong pasižymi panašiais veikimo mechanizmais, tačiau joga dažniausiai tiriama lėtinio nugaros skausmo kontekste, Tai Chi turi stipriausius įrodymus fibromialgijoje, o Qigong - mažiau ištirtas, bet potencialiai naudingas metodas. Visų šių intervencijų poveikis dažniausiai yra panašus į kitų fizinio aktyvumo formų, todėl jų pasirinkimas dažnai priklauso nuo paciento norų, prieinamumo ar patogumo.

8. 3. Muzikos terapija

Muzikos terapija - profesionalus muzikos ir jos elementų taikymas terapiniais tikslais, siekiant gerinti žmogaus gyvenimo kokybę ir fizinę, emocinę, socialinę bei dvasinę gerovę (150). Ji apima tiek pasyvų muzikos klausymą, tiek aktyvų dalyvavimą, kai pacientas įsitraukia į dainavimą ar grojimą. Jau Antikos laikais muzika buvo vadinta dievų kalba ir naudojama kaip priemonė sielos ir kūno harmonijai pasiekti. Lietuvoje muzikos terapijos idėjos plito aštuntajame dešimtmetyje, o 1997 metais buvo įkurta Lietuvos muzikos terapijos asociacija. Šios terapijos poveikis lėtiniam skausmui irgi plačiai tiriamas (151). Metaanalizėje, apėmusioje 9 randomizuotus klinikinius tyrimus, nustatyta, jog muzikos terapija statistiškai reikšmingai sumažino lėtinį skausmą po intervencijos, o didesnis efektas stebėtas taikant reguliarias apie 20 min. trukmės sesijas ir leidžiant pacientams patiems pasirinkti muziką. Intervencijos efektyvumas priklausė nuo individualizavimo - didesnis poveikis stebėtas, kai naudojama pacientui reikšminga muzika ir įtraukiamas aktyvus dalyvavimas (116). Kitos apžvalgos taip pat patvirtina teigiamą poveikį ne tik skausmui, bet ir psichologiniams aspektams (pvz., depresijai, emociniam distresui) (117). Klinikiniu požiūriu svarbu tai, kad muzikos terapija veikia ne tik skausmo intensyvumą, bet ir jo emocinį komponentą, todėl gali būti ypač naudinga pacientams, kurie jautriau jaučia skausmą, patiria didesnę skausmo nemalonumą ar dėl to kylantį psichologinį distresą. Apibendrinant, muzikos terapija yra saugi, lengvai pritaikoma intervencija, kurios poveikis lėtiniam skausmui dažniausiai yra nedidelis ar vidutinis, bet kliniškai reikšmingas, ypač kaip papildomas metodas derinyje su kitomis gydymo strategijomis (116, 117).

Apibendrinant, integratyvios terapijos pasižymi nedideliu - vidutiniu poveikiu lėtinio skausmo intensyvumui, funkcijai ir psichologinei savijautai. Stipriausi įrodymai yra akupunktūrai ir proto - kūno intervencijoms (jogai ir Tai Chi), kurios, kai kurių tyrimų duomenimis gerina paciento funkcinius rodiklius iki vidutinio dydžio. Muzikos terapija turi papildomą poveikį emociniam

komponentui, jos efektyvumas didėja individualizuojant terapiją (parenkant pacientui patinkančią muziką). Dėl heterogeniškų rezultatų ir riboto kai kurių metodų įrodymo lygio šios terapijos rekomenduojamos kaip papildoma gydymo dalis.

9. IŠVADOS

1. Apžvelgtos pagrindinės nefarmakologinės papildomos terapijos lėtinio skausmo gydymui apima fizines, psichologines, integratyvias, neinvazines neuromoduliacines ir minimaliai invazines intervencijas. Kiekviena jų veikia skirtingais mechanizmais - nuo periferinės ir centrinės nervų sistemos moduliacijos iki psichologinių bei elgesio pokyčių. Šios intervencijos yra svarbios multimodaliniame skausmo gydyme.
2. Analizuotų intervencijų klinikinė reikšmė skiriasi: fizinis aktyvumas turi stipriausią įrodymų bazę tarp fizinių terapijų, tačiau jo pobūdis ir intensyvumas turi būti individualizuoti, o poveikis funkciniam rodikliams dažniausiai nedidelis - vidutinis. Psichologinės intervencijos (ypač kognityvinė elgesio terapija, priėmimo ir įsipareigojimo terapija) reikšmingai mažina katastrofizavimą ir funkcinį neįgalumą, veikdamos per psichologinių procesų pokyčius, o ne tiesioginį skausmo slopinimą. Neinvazinė neuromoduliacija (TMS, tDCS) gali suteikti trumpalaikį skausmo sumažėjimą, tačiau rezultatai heterogeniški ir trūksta standartizuotų protokolų. Virtuali realybė veikia tiek sensorinius, tiek kognityvinius skausmo komponentus, tačiau metodologinių tyrimų ir ilgalaikių duomenų stoka kol kas riboja platesnį taikymą. Minimaliai invazinės procedūros gali užtikrinti reikšmingą ir ilgalaikį skausmo sumažėjimą tinkamai atrinktomis pacientų grupėms, kai konservatyvus gydymas nepakankamas. Integratyviose terapijose stipriausi klinikiniai įrodymai nustatyti akupunktūrai ir Tai Chi, kurios gerina gyvenimo kokybę ir mažina su skausmu susijusį distresą.

3. Pagrindinės metodologinės spragos apima standartizuotų gydymo protokolų stoką, ilgalaikio efektyvumo duomenų trūkumą bei didelį tyrimo duomenų heterogeniškumą. Dauguma analizuotų intervencijų yra nedidelio - vidutinio poveikio, tačiau jų kombinavimas gali duoti didesnį efektą. Tad tolimesni tyrimai turėtų orientuotis į optimalių intervencijų derinių nustatymą pagal skausmo mechanizmą (nociceptinis, neuropatinis, nociplastinis), paciento psichosocialinį profilį, tyrimai turėtų kombinuoti kelias intervencijas, norint atrasti sinergistinį poveikį bei tiksliau apibrėžti individualizuotas gydymo strategijas.

10. REKOMENDACIJOS

Klinikinei praktikai:

1. Lėtinio skausmo gydymą individualizuoti, organizuoti kaip multimodalinį procesą, kuriame nefarmakologinės intervencijos integruojamos nuo pat gydymo pradžios, o ne tik kaip papildas ar alternatyva farmakoterapijai esant neefektyviai.
2. Diegti mechanizmais pagrįstą skausmo klasifikaciją, kadangi intervencijų parinkimas pagal skausmo mechanizmą gali pagerinti gydymo rezultatus.
3. Stiprinti tarpdalykinę komandą - bendradarbiavimą tarp gydytojų, kineziterapeutų, psichologų, slaugytojų, nes sudėtingos skausmo būklės reikalauja integruoto požiūrio.
4. Plačiau taikyti psichologines intervencijas, ypač KET, kaip pirmos eilės nefarmakologinį gydymą, ypač pacientams su polinkiu katastrofizuoti ar susiduriantiems su ryškiu psichologiniu stresu.

Tyrimams:

1. Atlikti ilgalaikius standartizuotus tyrimus su didesnėmis apimtimis, nes dauguma turimų įrodymų yra riboti dėl trumpų stebėjimo laikotarpių ar metodologinio nevienalytiškumo.
2. Kurti pacientų stratifikacijos modelius, kurie parodytų, kuriems pacientams tam tikros intervencijos būtų efektyviausios.

3. Tyrinėti terapijas jas kombinuojant - tarkim TENS su KET ar akupunktūrą kartu su fizinio aktyvumo programomis. Jas kombinuojant galimas sinergistinis ir didesnis gaunamas efektas.
4. Stiprinti virtualios realybės ir kitų terapijų įrodymų bazę, nes technologijų prieinamumas auga, o aukštos kokybės tyrimų vis dar trūksta.
5. Tirti neuromoduliacinių metodų protokolus - stimuliacijos vietą, dažnį, trukmę ir sesijų skaičių, taip siekiant gydymo standartizavimo.

Sveikatos sistemai:

1. Didinti nefarmakologinių terapijų prieinamumą - užtikrinti jų finansavimą iš valstybinio sveikatos draudimo, ypač tokių terapijų kaip KET, fizioterapija ir akupunktūra.
2. Investuoti į specialistų rengimą (gydytojų, psichologų, kineziterapeutų) ir jų kompetencijas lėtinio skausmo srityje.
3. Skatinti pacientų sąmoningumo ugdymą - informuoti apie nefarmakologines alternatyvas, skatinti pacientą įsitraukti į savo gydymą ir aktyviai dalyvavauti gydymo procese.

11. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Vicenzino B, Parrott AF, Bennett MI, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
3. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016 Apr;157(4):791–796. doi:10.1097/j.pain.0000000000000454.
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, Kerns R, Von Korff M, Porter L, Helmick C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14;67(36):1001-1006. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2.
5. Shetty S, Scuffell J, Aitken D, Ashworth M. Chronic pain: prevalence, demographic inequalities, and healthcare utilisation. A primary care database analysis. *BJGP Open*. 2025 Oct 27;9(3):BJGPO.2024.0147. doi:10.3399/BJGPO.2024.0147.
6. Stanos S, Brodsky M, Argoff C, Clauw D, D'Arcy Y, Donevan S, et al. Rethinking chronic pain in a primary care setting. *Postgrad Med*. 2016 Jun;128(5):502–515. doi:10.1080/00325481.2016.1188319.
7. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382–1386. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507.
8. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):872–882. doi:10.1001/jama.2018.0899.
9. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, Fu R, Brodt ED, Wasson N, Kantner S, Ferguson AJR. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. Report No.: 20-EHC009. PMID: 32338846.

10. Shi Y, Wu W, Zhang J, et al. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Med.* 2023;21:369. doi:10.1186/s12916-023-03076-2.
11. Briggs AM, Sumi Y, Banerjee A. The World Health Organization guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults: implications for equitable care and strengthening health systems globally. *Glob Health Res Policy.* 2025 Jul 7;10(1):26. doi:10.1186/s41256-025-00426-w.
12. Wang Y, Aaron R, Attal N, Colloca L. An update on non-pharmacological interventions for pain relief: current evidence and future directions. *Cell Rep Med.* 2025 Feb;6(2):101940. doi:10.1016/j.xcrm.2025.101940.
13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi:10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29–36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010
15. González-Iglesias M, Martínez-Benito A, López-Vidal JA, Melis-Romeu A, Gómez-Rabadán DJ, Reina-Varona Á, Di-Bonaventura S, La Touche R, Fierro-Marrero J. Understanding Exercise-Induced Hypoalgesia: An Umbrella Review of Scientific Evidence and Qualitative Content Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2025 Feb 25;61(3):401. doi:10.3390/medicina61030401.
16. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider “mixed pain”? The right questions can make a difference! *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):2037–2046. doi:10.1080/03007995.2020.1832058.
17. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150(3699):971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971
18. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779-3787. doi:10.1172/JCI43766
19. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hambsch ZJ, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):848-856. doi:10.1111/cts.12282
20. Chen KK, Rolan P, Hutchinson MR, Dickson C, de Zoete RMJ. Exercise-induced changes in central sensitization outcomes in individuals with chronic musculoskeletal pain: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain.* 2024 Oct;28(9):1431-1449. doi:10.1002/ejp.2277.

21. Kami K, Tajima F, Minami K, Kami T, Habata S, Notomi T, et al. Exercise-induced hypoalgesia: Mechanisms and barriers. *Pain Research*. 2025;40(1):65-73. doi:10.11154/pain.40.65.
22. Tanaka K, Kuzumaki N, Hamada Y, Suda Y, Mori T, Nagumo Y, Narita M. Elucidation of the mechanisms of exercise-induced hypoalgesia and pain prolongation due to physical stress and the restriction of movement. *Neurobiol Pain*. 2023 May 22;14:100133. doi:10.1016/j.ynpai.2023.100133.
23. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 24;4(4):CD011279. doi:10.1002/14651858.CD011279.pub3.
24. Buford TW, Roberts MD, Church TS. Toward exercise as personalized medicine. *Sports Med*. 2013 Mar;43(3):157-65. doi:10.1007/s40279-013-0018-0.
25. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 28;9(9):CD009790. doi:10.1002/14651858.CD009790.pub2.
26. Field T. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract*. 2016 Aug;24:19-31. doi:10.1016/j.ctcp.2016.04.005.
27. Roberts L. Effects of patterns of pressure application on resting electromyography during massage. *Int J Ther Massage Bodywork*. 2011 Mar 30;4(1):4-11. doi:10.3822/ijtmb.v4i1.25.
28. Field T. Social touch, CT touch and massage therapy: a narrative review. *Dev Rev*. 2019;51:123–145. doi:10.1016/j.dr.2019.01.002.
29. Mak S, Allen J, Begashaw M, Miake-Lye I, Beroes-Severin J, De Vries G, Lawson E, Shekelle PG. Use of Massage Therapy for Pain, 2018-2023: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2024 Jul 1;7(7):e2422259. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.22259.
30. Lane E, Latham T. Managing pain using heat and cold therapy. *Paediatr Nurs*. 2009 Jul;21(6):14-8. doi:10.7748/paed2009.07.21.6.14.c7146.
31. Thilo Hotfiel, Pablo Fanlo-Mazas, Miguel Malo-Urries, Ema Paulino, Luis Sequeira de Medeiros, Massimo Blondett, Mario Vetrano, Juergen Freiwald. Importance of heat therapy in the treatment of pain in the daily clinical practice. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, Volume 38, 2024, Pages 263-268, ISSN 1360-8592, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.01.015>.

32. Wang Y, Li S, Zhang Y, Chen Y, Yan F, Han L, Ma Y. Heat and cold therapy reduce pain in patients with delayed onset muscle soreness: a systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Phys Ther Sport*. 2021;48:177–187. doi:10.1016/j.ptsp.2020.10.003.
33. Lilley M, Bennett JI, van Wijck F, Gallacher PD. Efficacy of thermal therapies for musculoskeletal pain conditions: a narrative review. *J Clin Med*. 2024;13(5):970. doi:10.3390/jcm13050970.
34. Bleakley CM, Costello JT. Do thermal agents affect range of movement and mechanical properties in soft tissues? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2012;46(3):174–178. doi:10.1136/bjsm.2010.078386
35. Costello JT, Baker PR, Minett GM, Bieuzen F, Stewart IB, Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD010789. doi:10.1002/14651858.CD010789.pub2.
36. Smolander J, Westerlund T, Uusitalo A, Dugué B, Oksa J, Mikkelsen M. Lung function after acute and repeated exposures to extremely cold air (-110 degrees C) during whole-body cryotherapy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006 Jul;26(4):232-4. doi:10.1111/j.1475-097X.2006.00675.x.
37. Rossi R (2024) Heat therapy for different knee diseases: expert opinion. *Front. Rehabil. Sci*. 5:1390416. doi:10.3389/fresc.2024.1390416
38. Zanolli G, Albarova-Corral I, Ancona M, Grattagliano I, Hotfiel T, Iolascon G, Krüger K, Rodríguez Maruri G. Current Indications and Future Direction in Heat Therapy for Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Muscles*. 2024 Jul 16;3(3):212-223. doi:10.3390/muscles3030019.
39. Liebano RE, Rakel B, Vance CGT, Walsh DM, Sluka KA. An investigation of the development of analgesic tolerance to TENS in humans. *Pain*. 2011 Feb;152(2):335-342. doi:10.1016/j.pain.2010.10.040.
40. Mokhtari T, Ren Q, Li N, Wang F, Bi Y, Hu L. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Relieving Neuropathic Pain: Basic Mechanisms and Clinical Applications. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Feb 18;24(4):14. doi:10.1007/s11916-020-0846-1.

41. Kaler, Saroj & Chahar, Rakhi & Kumar, Mahendra & Sharma, Rakesh & Sharma, Dr & Radhakrishnan, Sarvapalli. (2023). PAIN MANAGEMENT THROUGH MARMA CHIKITSA. World Journal of Pharmaceutical Research. 595-608. doi:10.20959/wjpr20235-27562.
42. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. J Pain. 2003 Apr;4(3):109-21. doi:10.1054/jpai.2003.434.
43. Defrin R, Ariel E, Peretz C. Segmental noxious versus innocuous electrical stimulation for chronic pain relief and the effect of fading sensation during treatment. Pain. 2005 May;115(1-2):152-60. doi:10.1016/j.pain.2005.02.018.
44. Stepanović A, Kolšek M, Kersnik J, Erčulj V. Prevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation. Wien Klin Wochenschr. 2015 May;127(9-10):369-74. doi:10.1007/s00508-014-0669-3.
45. Özkul Ç, Kılınç M, Yıldırım SA, Topçuoğlu EY, Akyüz M. Effects of visual illusion and transcutaneous electrical nerve stimulation on neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A randomised controlled cross-over trial. J Back Musculoskelet Rehabil. 2015;28(4):709-19. doi:10.3233/BMR-140573.
46. Zulbaran-Rojas A, Bara RO, Lee M, Bargas-Ochoa M, Phan T, Pacheco M, Camargo AF, Kazmi SM, Rouzi MD, Modi D, Shaib F, Najafi B. Transcutaneous electrical nerve stimulation for fibromyalgia-like syndrome in patients with Long-COVID: a pilot randomized clinical trial. Sci Rep. 2024 Nov 8;14(1):27224. doi:10.1038/s41598-024-78651-5.
47. Cardinali A, Celini D, Chaplik M, Grasso E, Nemec EC. Efficacy of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Postoperative Pain, Pulmonary Function, and Opioid Consumption Following Cardiothoracic Procedures: A Systematic Review. Neuromodulation. 2021 Dec;24(8):1439-1450. doi:10.1111/ner.13302.
48. Seminowicz DA, Mikulis DJ, Davis KD. Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. Pain. 2004 Nov;112(1-2):48-58. doi:10.1016/j.pain.2004.07.027.
49. National Guideline Centre (UK). Evidence review for electrical physical modalities for chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
50. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychol Bull. 2017;133(4):581–624. doi:10.1037/0033-2909.133.4.581

51. Interventions for chronic pain in adults: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD012515. doi:10.1002/14651858.CD012515.pub2
52. Walker, A. K., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., and Dantzer, R. (2014). Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol. Rev.* 66, 80–101. doi:10.1124/pr.113.008144
53. Mansfield, K. E., Sim, J., Jordan, J. L., and Jordan, K. P. (2016). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain* 157, 55–64. doi:10.1097/j.pain.000000000000031
54. McCracken, L. M. (2023). Personalized pain management: is it time for process-based therapy for particular people with chronic pain? *Eur. J. Pain* 27, 1044–1055. doi:10.1002/ejp.2091
55. Rayner, L., Hotopf, M., Petkova, H., Matcham, F., Simpson, A., and McCracken, L. M. (2016). Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment Centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain* 157, 1472–1479. doi:10.1097/j.pain.0000000000000542
56. Psychological interventions for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2021;32(2):319–333. doi:10.1016/j.pmr.2021.02.001
57. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain. *Am Psychol.* 2014 Feb–Mar;69(2):153–166. doi:10.1037/a0035747
58. Sanabria-Mazo JP, Colomer-Carbonell A, Fernández-Vázquez Ó, et al. A systematic review of cognitive behavioral therapy-based interventions for comorbid chronic pain and clinically relevant psychological distress. *Front Psychol.* 2023;14:1200685. doi:10.3389/fpsyg.2023.1200685
59. Zhang Q, Xu H, Wang Y, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for reducing pain susceptibility and improving social engagement in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Nov;102(45):e35743. doi:10.1097/MD.00000000000035743
60. Leung T, Smith J, Brown R, et al. The effect of cognitive behavioural therapy on pain and disability in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025;20(1):e0325122. doi:10.1371/journal.pone.0325122
61. Liu X, Yuan W, Gao X, Zhao Z, Leng R, Xia Y. Efficacy of cognitive behavioral therapy for musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2026 Jan;16:1705679. doi:10.3389/fpsyg.2025.1705679

62. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep;9:CD009796. doi:10.1002/14651858.CD009796.pub2
63. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul;1:15022. doi:10.1038/nrdp.2015.22
64. Barons MJ, Griffiths FE, Parsons N, et al. Matching patients to an intervention for back pain: classifying patients using a latent class approach. *J Eval Clin Pract*. 2014;20:544–550. doi:10.1111/jep.12122
65. DindoL, ZimmermanMB, HadlandsmythK, StMarieB, EmbreeJ, MarchmanJ, et al. Acceptance and Commitment Therapy for Prevention of Chronic Postsurgical Pain and Opioid Use in At-Risk Veterans: A Pilot Randomized Controlled Study. *The Journal of Pain*. 2018; 19(10):1211–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.016>
66. KrugerE, AshworthJ, SowdenG, HickmanJ, VowlesKE. Profiles of Pain Acceptance and Values Based Action in the Assessment and Treatment of Chronic Pain. *The Journal of Pain*. 2022; 23(11):1894–903. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.06.005>
67. ChenX, ZhangJ, WangX. Hormones in pain modulation and their clinical implications for pain control: a critical review. *Hormones*. 2016; 15(3):313–20. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1696>
68. DiotaiutiP, CorradoS, ManconeS, FaleseL, RodioA, SiqueiraTC, et al. Influence of Cognitive Orientation and Attentional Focus on Pain Perception. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(13):7176. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137176>
69. HayesSC, LuomaJB, BondFW, MasudaA, LillisJ. Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour research and therapy*. 2006; 44(1):1–25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
70. HayesSC, LevinME, Plumb-VillardagaJ, Villatte JL, Pistorello J. Acceptance and commitment therapy and contextual behavioral science: examining the progress of a distinctive model of behavioral and cognitive therapy. *Behavior Therapy*. 2013; 44(2):180–98. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2009.08.002>
71. DindoL, VanLiewJR, ArchJJ. Acceptance and Commitment Therapy: A Transdiagnostic Behavioral Intervention for Mental Health and Medical Conditions. *Neurotherapeutics: the Journal of the*

- American Society For Experimental NeuroTherapeutics. 2017; 14(3):546–53.
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0521-3>
72. Martinez-Calderon J, García-Muñoz C, Rufo-Barbero C, Matias-Soto J, Cano-García FJ. Acceptance and Commitment Therapy for Chronic Pain: An Overview of Systematic Reviews with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Pain*. 2024 Mar;25(3):595-617. doi:10.1016/j.jpain.2023.09.013. Epub 2023 Sep 23.
 73. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017 Apr;51(2):199–213. doi:10.1007/s12160-016-9844-2
 74. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Mar;315(12):1240–1249. doi:10.1001/jama.2016.2323
 75. Garland EL, Hanley AW, Nakamura Y, et al. Mindfulness-oriented recovery enhancement vs supportive group therapy for co-occurring opioid misuse and chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr;182(4):407–417. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8001
 76. Zeidan F, Grant JA, Brown CA, McHaffie JG, Coghill RC. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci*. 2011;31(14):5540-5548. doi:10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.
 77. Fan C, Wu M, Liu H, Chen X, Gao Z, Zhao X, Zhou J, Jiang Z. Effects of meditation on neural responses to pain: A systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Jul;162:105735. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105735.
 78. Riegner G, Dean J, Wager TD, Zeidan F. Mindfulness Meditation and Placebo Modulate Distinct Multivariate Neural Signatures to Reduce Pain. *Biol Psychiatry*. 2025;97(1):81-88. doi:10.1016/j.biopsych.2024.08.023
 79. Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;81:75-98. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.020

80. Jones HG, Rizzo RRN, Pulling BW, et al. Adjunctive use of hypnosis for clinical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2024;9(5):e1165. doi:10.1097/PR9.0000000000001165.
81. Langlois P, Perrochon A, David R, et al. Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;135:104591. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104591
82. Borg F, Gedin F, Franzén E, Grooten WJA. A systematic review and meta-analysis of open label placebo effects in chronic musculoskeletal pain. *Sci Rep.* 2025;15(1):24007. doi:10.1038/s41598-025-09415-y
83. Ashar YK, Sun M, Knight K, et al. Open-Label Placebo Injection for Chronic Back Pain With Functional Neuroimaging: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2432427. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32427
84. Chen C, Niehaus JK, Dinc F, et al. Neural circuit basis of placebo pain relief. *Nature.* 2024;632:1092-1100. doi:10.1038/s41586-024-07816-z.
85. Hohenschurz-Schmidt D, Phalip J, Chan J, Gauhe G, Soliman N, Vollert J, Lunde SJ, Vase L. Placebo analgesia in physical and psychological interventions: Systematic review and meta-analysis of three-armed trials. *Eur J Pain.* 2024 Apr;28(4):513-531. doi:10.1002/ejp.2205.
86. Hardman D, Miller F. A worthwhile wager: the ethics of open-label placebo treatment in clinical practice. *J Med Ethics.* 2025;51(10):689-692. Published 2025 Sep 22. doi:10.1136/jme-2024-110270
87. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Brem AK, Brunelin J, Carraif S, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 Feb;131(2):474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002
88. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 13;4(4):CD008208. doi:10.1002/14651858.CD008208.pub5
89. Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front Neurol.* 2020 Feb 18;11:114. doi:10.3389/fneur.2020.00114.

90. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016 Sep-Oct;9(5):641-661. doi:10.1016/j.brs.2016.06.004
91. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
92. Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol.* 2016 Aug;127(8):2818-2824. doi:10.1016/j.clinph.2016.05.011
93. Knotkova H, Nitsche MA, Bikson M, Woods AJ. Practical Aspects of Transcranial Direct Current Stimulation Use and Implementation. *Front Hum Neurosci.* 2019 May 22;13:165. doi:10.3389/fnhum.2019.00165
94. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of repeated electroencephalography neurofeedback and transcranial direct current stimulation on chronic pain intensity and quality of life in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2020 Nov;43(6):796-808. doi:10.1080/10790268.2018.1557005
95. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, Majid A. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimul.* 2018 Nov-Dec;11(6):1225-1238. doi:10.1016/j.brs.2018.08.010.
96. Costa V, Gianlorenço AC, Andrade MF, Camargo L, Menacho M, Arias Avila M, Pacheco-Barrios K, Choi H, Song JJ, Fregni F. Transcutaneous vagus nerve stimulation effects on chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2024 Aug 7;9(5):e1171. doi:10.1097/PR9.0000000000001171.
97. Capone F, Assenza G, Di Pino G, Musumeci G, Ranieri F, Florio L, Barbato C, Di Lazzaro V. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 May;122(5):679-85. doi: 10.1007/s00702-014-1299-7. Epub 2014 Sep 3.
98. Meints SM, Garcia RG, Schuman-Olivier Z, Datko M, Desbordes G, Cornelius M, Edwards RR, Napadow V. The effects of combined respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation and mindfulness meditation for chronic low back pain: a pilot study. *Pain Med* 2022;23:1570–81. doi:10.1093/pm/pnac025.

99. Pourmand A, Davis S, Marchak A, Gomez T, Selansky H. Virtual Reality as a Clinical Tool for Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Jun 15;22(8):53. doi:10.1007/s11916-018-0708-2.
100. Mallari B, Spaeth EK, Goh H, Boyd BS. Virtual reality as an analgesic for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2019 Jul 3;12:2177-2193. doi:10.2147/JPR.S209915
101. Jones T, Moore T, Choo J. The impact of virtual reality on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13:869–893. doi: 10.3389/fpsyt.2022.869893
102. Dumoulin S, Bouchard S, Rivard V, Carbonell-Fornells C, Gougeon V, et al. A review of virtual reality treatment for chronic pain: current status and future directions. *Pain Med.* 2020 Sep 1;21(9):1912–1924. doi:10.1093/pm/pny309
103. Birckhead B, Khalil C, Liu X, Conovitz S, Rizzo A, Danovitch I, et al. Recommendations for Methodology of Virtual Reality Clinical Trials in Health Care by an International Working Group: Iterative Study. *JMIR Ment Health.* 2019 Jan 31;6(1):e11973. doi:10.2196/11973
104. Harvie DS, Sterling M, Smith AD. Do pain-associated contexts increase pain sensitivity? An investigation using virtual reality. *Scand J Pain.* 2019 Jan 28;19(1):5-14. doi:10.1515/sjpain-2018-0091
105. Garcia LM, Birckhead BJ, Krishnamurthy P, Sackman J, Mackey IG, Louis RG, et al. An 8-week self-administered at-home behavioral skills–based virtual reality program for chronic low back pain: double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Med Internet Res.* 2021;23(2):e26292. doi:10.2196/26292
106. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of EaseVRx for chronic low back pain (news release). Silver Spring (MD): FDA; 2021 Nov 16. Available from:<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-easevr-x-chronic-low-back-pain>
107. Grillo C, Abd-Elseyed A, Yousef TA, Misercola B, Hussaini Z, Rabii M, Comer A, Durkin K, McGinn P, Deer T. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Guidelines for Advanced Practice Providers in Interventional Spine and Pain Management Practice. *J Pain Res.* 2025 Nov 26;18:6319-6344. doi:10.2147/JPR.S533331.
108. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science.* 1967;155:108–109. doi:10.1126/science.155.3758.108.

109. Latif U, Moghim R, Valimahomed A, Lam CM, Abd-Elsayed A, Gulati A, et al. Consensus Guidelines for the Use of Peripheral Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain and Neurological Diseases. *J Pain Res.* 2025;18:5949–5990. doi:10.2147/JPR.S537222
110. Mao Z, Lv J, Sun Y, Shen J, Gao Y, Sun S, Yang D. Peripheral Nerve Stimulation for Neuropathic Pain Management: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2024 Dec;13(6):1387-1406. doi:10.1007/s40122-024-00659-6. Epub 2024 Sep 28.
111. Ilfeld BM, Gilmore CA, Grant SA, Bolognesi MP, Del Gaudio ST, Hull ME, et al. Ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation: neuromodulation of the suprascapular nerve and brachial plexus for post-surgical analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 May;44(5):495-505. doi:10.1136/rapm-2018-100124
112. Helm S, Shirsat N, Calodney A, Abd-Elsayed A, Kloth D, Soin A, Shah S, Trescot A. Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Pain: A Systematic Review of Effectiveness and Safety. *Pain Ther.* 2021 Dec;10(2):985-1002. doi:10.1007/s40122-021-00306-4
113. Gilmore CA, Ilfeld BM, Rosenow JM, et al. Percutaneous 60-day peripheral nerve stimulation implant provides sustained relief of chronic pain following amputation: 12-month follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45:44–51. doi:10.1136/rapm-2019-100937
114. Wray JK, Dixon B, Przkora R: Radiofrequency Ablation. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), US; 2021.
115. Biel E, Pivarunas A, Prentice T, Rowe N, Zhang SJ: The application of radiofrequency ablation in acute and chronic pain management. *AANA J.* 2024, 92:220-31.
116. Habibi M, Berger RD, Calkins H: Radiofrequency ablation: technological trends, challenges, and opportunities. *Europace.* 2021, 23:511-9. doi:10.1093/europace/euaa328
117. Idahor CO, Mokobia S, Ogbonna N, Eguahon GE, Edema O, Opene C, Osaghae O, Chinedu E, Oronsaye NJ, Ogunfuwa O, Sulaiman OB. Radiofrequency Ablation for Chronic Pain: Mechanistic Insights and Emerging Innovations. *Cureus.* 2025 Dec 12;17(12).
118. Maalouly J, Rao PJ: Cooled radiofrequency ablation of the sacroiliac joint a retrospective case series . *BMC Musculoskelet Disord.* 2023, 24:261. doi:10.1186/s12891-023-06344-7
119. Sam J, Pastrak M, Duda L, et al.: Clinical radiofrequency ablation outcomes of combined sensory nerve branch and dorsal entry root zone complex lesions for sacroiliac joint complex pain. *Adv Ther.* 2022, 39:3539-46. doi:10.1007/s12325-022-02183-5

120. Huang B, Du XD, Fei Y, Lin HD, Deng H, Yao M: Pay attention to the clinical application of radiofrequency ablation in the treatment of neuropathic pain [Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2023, 103:465-8. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20221111-02371
121. Xu R, Xie ME, Jackson CM: Trigeminal neuralgia: current approaches and emerging interventions . *J Pain Res*. 2021, 14:3437-63. 10.2147/JPR.S331036
122. Pan W, Peng J, Elmoftly D: Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2021, 25:61. doi:10.1007/s11916-021 00972-1
123. Shokanov T, Anashev T, Baktybergen K, Shaukhin Y. Effectiveness of Radiofrequency Ablation for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Sham-Controlled Randomized Controlled Trials. *J Pain Res*. 2026;19:571566, <https://doi.org/10.2147/JPR.S571566>
124. Provenzano DA, Buvanendran A, de León-Casasola OA, Rathmell JP, Cohen SP. Cryoanalgesia for the Management of Refractory Chronic Pain. *Pain Physician*. 2022 Jan;25(1):E1-E14. [PMID: 35051151]
125. Law L, Rayi A, Hendrix JM, Derian A. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing; 2025. Cryoanalgesia.
126. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis providing postoperative analgesia lasting many weeks following a single administration: a replacement for continuous peripheral nerve blocks?: a case report. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70:567–570. doi:10.4097/kjae.2017.70.5.567.
127. Cryoanalgesia in interventional pain management. Trescot AM. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880882/> *Pain Physician*. 2003;6:345–360.
128. The molecular basis of cryosurgery. Baust JG, Gage AA. *BJU Int*. 2005;95:1187–1191. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05502.x.
129. Shaikh S, Khan AR, Saini S, Naimat A, Amudha C, Bannur D, Ajayi E, Rehman A, Shah S, Fakhruddin NM, Kormath N, Mylavarapu M. Cryoneurolysis: A Comprehensive Review of Applications in Pain Management. *Cureus*. 2025 Feb 22;17(2):e79448. doi:10.7759/cureus.79448.
130. Ilfeld BM, Ball ST, Gabriel RA, Sztain A, Monahan AM, Abramson SI, et al. A feasibility study of percutaneous cryoneurolysis for the treatment of postoperative pain following total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2020 May;45(5):344-350. doi:10.1136/rapm-2019-101235

131. Gabriel RA, Ilfeld BM. Use of Cryoanalgesia for Postoperative Pain Management: Current Status and Future Directions. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Mar 19;6:56. doi:10.3389/fmed.2019.00056
132. Provenzano DA, Buvanendran A, de León-Casasola OA, Rathmell JP, Cohen SP. Cryoanalgesia for the Management of Refractory Chronic Pain. *Pain Physician*. 2022 Jan;25(1):E1-E14. [PMID: 35051151]
133. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*. 2018;19(5):455–474. doi:10.1016/j.jpain.2017.11.005
134. White A, Cummings M, Filshie J. An introduction to Western medical acupuncture. Churchill Livingstone; 2018
135. Anne Coutaux, Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture, *Joint Bone Spine*, Volume 84, Issue 6, 2017, Pages 657-661, ISSN 1297-319X, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.02.005>.
136. World Health Organization. Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2003.
137. Peihong M, Yuzhu Q, Tao Y, Zhaoxuan H, Shirui C, Yuke T, Kunan X, Shenghong L, Ruirui S, Fang Z. Neuroimaging in the Understanding of Acupuncture Analgesia: A Review of Acupuncture Neuroimaging Study Based on Experimental Pain Models. *Front Neurosci*. 2021 May 20;15:648305. doi: 10.3389/fnins.2021.648305.
138. Xu J, Xie H, Liu L, Shen Z, Yang L, Wei W, Guo X, Liang F, Yu S and Yang J (2022) Brain Mechanism of Acupuncture Treatment of Chronic Pain: An Individual-Level Positron Emission Tomography Study. *Front. Neurol.* 13:884770. doi:10.3389/fneur.2022.884770
139. Basu-Ray I. A Mechanistic Model for Yoga as a Preventive and Therapeutic Modality. *Int J Yoga*. 2021 May-Aug;14(2):152-157. doi:10.4103/ijoy.IJOY_136_20.
140. Villemure C, Čeko M, Cotton VA, Bushnell MC. Neuroprotective effects of yoga practice: age-, experience-, and frequency-dependent plasticity. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:281. Published 2015 May 12. doi:10.3389/fnhum.2015.00281
141. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Harbin S, Vempati R, Berman BM. Yoga for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD010671. Published 2022 Nov 18. doi:10.1002/14651858.CD010671.pub3

142. Cotton VA, Low LA, Villemure C, Bushnell MC. Unique Autonomic Responses to Pain in Yoga Practitioners. *Psychosom Med*. 2018;80(9):791-798. doi:10.1097/PSY.0000000000000587
143. Zhu F, Zhang M, Wang D, Hong Q, Zeng C, et al. (2020) Yoga compared to non-exercise or physical therapy exercise on pain, disability, and quality of life for patients with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 15(9): e0238544. doi:[10.1371/journal.pone.0238544](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238544)
144. Saper RB, Lemaster C, Delitto A, et al. Yoga, Physical Therapy, or Education for Chronic Low Back Pain: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):85-94. doi:10.7326/M16-2579
145. National Center for Complementary and Integrative Health. Tai Chi: What You Need To Know. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/tai-chi-what-you-need-to-know>
146. Wang C, Schmid C H, Fielding R A, Harvey W F, Reid K F, Price L L et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial *BMJ* 2018; 360 :k851 doi:10.1136/bmj.k851
147. Kong LJ, Lauche R, Klose P, et al. Tai Chi for Chronic Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016;6:25325. Published 2016 Apr 29. doi:10.1038/srep25325
148. Zou L, Yeung A, Quan X, Boyden SD, Wang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mindfulness-Based (Baduanjin) Exercise for Alleviating Musculoskeletal Pain and Improving Sleep Quality in People with Chronic Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15(2):206. doi:10.3390/ijerph15020206
149. Mak S, Allen J, De Vries G, et al. *Evidence Map of Tai Chi and Qigong: Update from 2014–2024*. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); August 2025.
150. World Federation of Music Therapy. *Who we are* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 9]. Available from: <https://www.wfmt.info/about#who-we-are>
151. Lietuvos muzikos terapijos asociacija. *Apie asociaciją* [Internet]. [cited 2026 Apr 9]. Available from: <https://www.muzikoterapija.lt>
152. Chen S, Liu Y, Zhang H, Wang J, Li S. The effect of music therapy for patients with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychol*. 2025 Apr 30;13(1):455. doi:10.1186/s40359-025-02643-x.

153. Fernández-Dueñas V, Rodríguez-Fornells A, Grau-Sánchez J. The therapeutic use of music for chronic pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2025 Jan 13;6:1658523. doi:10.3389/fpain.2025.1658523.
154. Yamada Y, Sumiyoshi T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders: neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:631838. doi:10.3389/fnhum.2021.631838
155. Zhi J, Zhang S, Huang M, Qin H, Xu H, Chang Q and Wang Y (2024) Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a potential therapy for attention deficit hyperactivity disorder: modulation of the noradrenergic pathway in the prefrontal lobe. *Front. Neurosci*. 18:1494272. doi: 10.3389/fnins.2024.1494272
156. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007;55(2):187–99. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026