

## Rehabilitacja po zabiegach kardiochirurgicznych w świetle stanowiska Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Prewencji i Rehabilitacji Kardiologicznej: *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation*

Rehabilitation after cardiac surgery in the position paper from European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation

Piotr Dylewicz, Monika Krzywicka-Michałowska

Katedra Rehabilitacji Kardiologicznej Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 8 (2): 276–280

### Streszczenie

Rehabilitacja i wtórna profilaktyka u pacjentów poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu mają w chwili obecnej utrwaloną pozycję. Znajduje to potwierdzenie w stanowiskach odpowiednich towarzystw naukowych, a także w stanowiskach politycznych, takich jak *European Heart Health Charter*. W niniejszym artykule podjęto próbę skomentowania stanowiska Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Prewencji i Rehabilitacji Kardiologicznej (ang. *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation – EACPR*), które zostało opublikowane w ubiegłym roku.

Autorzy opracowania zwracają uwagę, że działania profilaktyczne skupiają się aktualnie przede wszystkim na kardiologii interwencyjnej i leczeniu farmakologicznym. Przynoszą one głównie efekty o charakterze krótkoterminowym. Dla uzyskania trwałej poprawy zdrowia konieczna jest zmiana stylu życia, a do tej niezbędna jest rehabilitacja i edukacja zdrowotna każdego pacjenta. Wobec problemu, który stanowi jedno z podstawowych wyzwań dzisiejszej medycyny, konieczne są międzynarodowe działania, których wyrazem jest komentowane poniżej stanowisko. Zwraca uwagę rozłożenie akcentów i wyszczególnienie w pierwszej kolejności problematyki dotyczącej aktywności fizycznej i badań diagnostycznych służących odpowiedniemu jej dawkowaniu. Po raz pierwszy w tak szerokim zakresie wyodrębniono kwestie związane z grupą chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, a szczególnie po transplantacji serca. Zmodyfikowano też wskazania do stacjonarnej rehabilitacji.

W opinii komentatorów przedstawione poniżej opracowanie powinno stać się podstawą do dalszej szerokiej dyskusji z udziałem środowisk mających największe doświadczenie w omawianych zagadnieniach.

### Abstract

The positive results of rehabilitation and secondary prevention of patients after cardiac surgery are well documented. This is confirmed by the statements of the relevant scientific and political societies such as the *European Heart Health Charter*. In this paper we have tried to comment on the position of the Section of Cardiac Rehabilitation of the European Association for the Prevention and Cardiac Rehabilitation, which was published last year.

The authors of the mentioned paper point out that preventive efforts are currently focused primarily on interventional cardiology and drug-medication therapy, both of which give short-term effects. Lifestyle modification, the necessary rehabilitation process and health education for each patient individually are necessary to obtain a long term and permanent improvement in health. This is obviously the main challenge of current medicine and it needs international efforts.

Physical activity and diagnostic tests to obtain the individual training programme are considered as the main core components for the rehabilitation of cardiac patients. This is the first time that such a wide range of health issues and different programmes for patients after cardiac surgery, especially after heart transplantation, was noted. The criteria for stationary rehabilitation have been re-defined.

In our opinion some questions need further discussion between wide medical associations experienced in those issues.

**Key words:** rehabilitation after cardiac surgery, secondary prevention of cardiovascular disease, physical activity and physical training.

**Adres do korespondencji:** mgr Monika Krzywicka-Michałowska, Katedra Rehabilitacji Kardiologicznej, ul. Uzdrowska 2, 60-480 Poznań, tel. +48 693 446 217, e-mail: moonia007@interia.pl

**Słowa kluczowe:** rehabilitacja po zabiegach kardiologicznych, profilaktyka wtórna chorób układu krążenia, aktywność fizyczna, trening fizyczny.

W ostatnich latach można zaobserwować bardzo dynamiczny i wszechstronny rozwój kardiologii skierowany szczególnie na pacjentów najwyższego ryzyka, którzy jeszcze niedawno byli pozbawieni możliwości poddania się zabiegom – często ratującym życie. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że przeprowadzone operacje oraz ewentualne wdrożenie leczenia farmakologicznego są jedynie wstępem do dalszego mozolnego programu stopniowej aktywizacji ciężko chorego pacjenta [1–3]. Konieczna jest zatem kontynuacja leczenia i profilaktyka wtórna w postaci szeroko zakrojonej rehabilitacji i edukacji zdrowotnej [4–11]. Wykazano bowiem, że programy profilaktyki zdrowotnej poprzez rehabilitację i edukację zdrowotną powodują nie tylko zmniejszenie umieralności – zarówno ogólnej, jak i z przyczyn kardiologicznych, ale także redukują koszty związane z leczeniem poprzez ograniczenie liczby sytuacji wymagających hospitalizacji [4–11].

Postęp w kardiologii i wyraźna zmiana profilu pacjentów leczonych operacyjnie wymusza daleko idącą modyfikację programów rehabilitacji kardiologicznej. Dlatego też z dużym zainteresowaniem należy przyjąć opracowane przez wybitnych ekspertów z zakresu epidemiologii i rehabilitacji kardiologicznej, opublikowane w ubiegłym roku zalecenia Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Prewencji i Rehabilitacji Kardiologicznej (ang. *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* – EACPR). W stanowisku tym, poza mocno zmodernizowanym ogólnym działaniem dotyczącym w prak-

tyce wszystkich chorych poddawanych rehabilitacji, po raz pierwszy w tak szerokim zakresie wyodrębniono problematykę dotyczącą pacjentów leczonych kardiologicznie [1].

### Elementy rehabilitacji kardiologicznej

W rozdziale otwierającym dokument zwraca uwagę zakres wymienionych elementów, z których nie wszystkie są doceniane przez instytucje zajmujące się finansowaniem świadczeń zdrowotnych – nie tylko w naszym kraju. Jeszcze większą nowością są zmiany w zakresie uszeregowania problemów: na pierwszym miejscu znalazła się szeroko rozumiana ocena pacjenta, a tuż za nią poradnictwo dotyczące codziennej aktywności fizycznej oraz trening fizyczny. Dopiero w następnych punktach omawia się m.in. leczenie hiperlipidemii i monitorowanie ciśnienia tętniczego (tab. I).

### Miejsce rehabilitacji stacjonarnej

W omawianym stanowisku znalazło się następujące sformułowanie: „rehabilitacja stacjonarna jest zalecana w celu uzyskania warunków stabilizacji stanu zdrowia i szybkiej poprawy sprawności funkcjonalnej u niektórych pacjentów” [1] (tab. II).

Jak wynika z zestawienia, autorzy stanowiska wyraźnie podkreślili konieczność zaoferowania stacjonarnej rehabilitacji nie tylko chorym z powikłanym przebiegiem ostrego okresu choroby i niewydolnością serca, ale także pacjentom z dużym ryzykiem nawrotu niestabilności, szybko zwalnianym ze szpitala po ostrym epizodzie, w tym szczególnie

**Tab. I.** Podstawowe elementy rehabilitacji kardiologicznej wg Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Prewencji i Rehabilitacji Kardiologicznej [1]

Elementy rehabilitacji	Cel
ocena pacjenta	sformułowanie indywidualnych, specyficznych dla pacjenta założeń programu rehabilitacji
poradnictwo dotyczące codziennej aktywności fizycznej	zwiększenie uczestnictwa w domowych, zawodowych i rekreacyjnych czynnościach, poprawa samopoczucia, zapobieganie niepełnosprawności, zwiększenie samodzielności, poprawa sprawności fizycznej, poprawa rokowania
trening fizyczny	poprawa sprawności fizycznej obejmująca poprawę wydolności, siły i wytrzymałości mięśniowej oraz koordynacji
poradnictwo dietetyczne i korekta ciężaru ciała	utrata 5–10% ciężaru ciała u pacjentów z otyłością oraz u pacjentów z nadwagą skojarzoną z licznymi czynnikami ryzyka, modyfikacja czynników ryzyka, a w przypadku braku efektu skierowanie pacjenta do specjalnej kliniki
leczenie hiperlipidemii	LDL < 100 mg% lub < 80 mg% w przypadku licznymi czynnikami ryzyka i – jeśli to wykonalne – HDL > 40 mg% u mężczyzn i > 45 mg% u kobiet, TC < 175 mg% z opcją < 155 mg%, jeśli to wykonalne, trójglicerydy < 150 mg%
monitorowanie ciśnienia tętniczego	< 140/90 mm Hg, < 130/80 mm Hg u pacjentów chorych na cukrzycę, niewydolność serca lub nerek, < 120/80 mm Hg u pacjentów z niewydolnością lewej komory
zaprzestanie palenia papierosów	trwała abstynencja
poradnictwo psychosocjalne	eliminacja istotnych klinicznie problemów psychospołecznych, nabycie umiejętności radzenia sobie ze stresem

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL – lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*).

**Tab. II.** Grupy chorych rekomendowane do stacjonarnej rehabilitacji kardiologicznej

pacjenci po ostrym zespole wieńcowym, leczeniu kardiologicznym lub zabiegu PCI, u których w leczeniu szpitalnym wystąpiły poważne powikłania
pacjenci z dużym ryzykiem nawrotu niestabilności lub powikłań albo z poważnymi chorobami współistniejącymi
pacjenci niestabilni z zaawansowaną niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA) i/lub wymagający okresowo podawania leków dożylnie lub wspomaganie krążenia
pacjenci po świeżej transplantacji serca
pacjenci wypisani do domu bardzo wcześnie po ostrym epizodzie, w tym także bez powikłań: starsi, kobiety, z dużym ryzykiem progresji choroby niedokrwiennej
pacjenci, którzy nie mogą wziąć udziału w zorganizowanej formie rehabilitacji ambulatoryjnej ze względów logistycznych

NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association); PCI – przeszczepione interwencje wieńcowe (ang. percutaneous coronary interventions).

osobom starszym i kobietom. Stacjonarna forma rehabilitacji powinna być również dostępna dla chorych, którzy nie mają możliwości udziału w zorganizowanej rehabilitacji ambulatoryjnej. Także i powyższe postulaty nie są, jak dotąd, w wystarczający sposób uwzględniane w zasadach finansowania ubezpieczeń zdrowotnych.

### **Elementy rehabilitacji kardiologicznej zalecane pacjentom po leczeniu kardiologicznym**

Wymienione w tabeli I elementy rehabilitacji mają zastosowanie także w przypadku pacjentów kardiologicznych. Zakres większości badań diagnostycznych, a także kwestie związane z leczeniem zaburzeń lipidowych oraz nadciśnienia tętniczego są wspólne dla wszystkich jednostek chorobowych i zgodne z obowiązującymi zaleceniami odpowiednich towarzystw naukowych. Natomiast inne elementy programu profilaktyczno-rehabilitacyjnego wymagają pewnej modyfikacji.

#### **Ocena pacjenta kwalifikowanego do rehabilitacji po zabiegach kardiologicznych**

W zakresie oceny pacjenta zwraca się uwagę na następujące czynniki: stan i sposób gojenia się rany, powikłania, choroby współistniejące oraz stopień niepełnosprawności. Należy bezwzględnie ustalić, czy i jak długo pacjent ma być leczony lekami przeciwzakrzepowymi oraz przeprowadzić u tych chorych niezbędne badania laboratoryjne. Podkreśla się także konieczność edukacji pacjenta związaną z zalecanym reżimem leczenia przeciwzakrzepowego, łącznie z wyuczeniem umiejętności reagowania w przypadku wystąpienia nieprawidłowości oraz niezbędnej wiedzy o interakcjach leków przeciwzakrzepowych z innymi preparatami farmakologicznymi i produktami żywnościowymi.

U chorych, u których istnieje taka konieczność, edukacja winna obejmować także podstawowe zasady profilaktyki zapalenia wsierdza.

Wśród badań diagnostycznych w okresie rehabilitacji ważną rolę odgrywają badania echokardiograficzne niezbędne w ocenie ewentualnej obecności płynu w worku osierdziowym, a także, w przypadku korekty wad zastawkowych, umożliwiające prześledzenie funkcji protezy oraz

ułatwiającej ocenę zaawansowania ewentualnego procesu chorobowego innych zastawek.

W celu indywidualnego zaplanowania programu treningowego należy dokonać oceny wydolności wysiłkowej. W tym przypadku uważa się za wskazane wykonanie submaksymalnej próby wysiłkowej „tak szybko, jak to tylko możliwe”. Natomiast maksymalną próbę wysiłkową można wykonać zwykle ok. 4 tygodni po zabiegu.

#### **Poradnictwo dotyczące codziennej aktywności fizycznej**

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej nie odbiegają od instrukcji udzielanych innym grupom chorych, muszą jednak uwzględniać rodzaj wykonanego zabiegu oraz stopień zagojenia się ran. Bardzo istotne jest uzyskanie od pacjenta informacji dotyczących jego potrzeb w zakresie aktywności fizycznej w życiu codziennym, a także w pracy zawodowej i rekreacji. Udzielane porady powinny uwzględniać wiek i płeć pacjenta, istnienie ewentualnych barier utrudniających wzrost aktywności, a także wolę do zmiany dotychczasowych przyzwyczajzeń. Niebagatelną kwestią jest kontakt z osobami najbliższymi pacjentowi, a także próba znalezienia społecznego wsparcia dla jego planów (np. wskazanie ewentualnych miejsc, w których może ćwiczyć pod fachowym nadzorem). Zalecany poziom aktywności fizycznej musi uwzględniać wyniki testu wysiłkowego. U pacjentów dysponujących tolerancją wysiłku o wartości ekwiwalentu metabolicznego (MET) powyżej 5, bez objawów wskazujących na zwiększone ryzyko, można zalecać stopniowe dochodzenie do zalecanego w profilaktyce poziomu aktywności poprzez wykonywanie wysiłków o umiarkowanej intensywności, tj.: marsze, chodzenie po schodach, jazda na stacjonarnym ergometrze, a także średnio intensywnie prace domowe i prace w ogrodzie. Natomiast u pozostałych chorych intensywność zalecanego wysiłku nie powinna przekraczać 50% szczytowego obciążenia uzyskanego w próbie wysiłkowej.

#### **Trening fizyczny**

Pacjenci po operacjach kardiologicznych winni rozpocząć ćwiczenia fizyczne już w trakcie pobytu na oddziale pooperacyjnym. Dalsza rehabilitacja powinna być wdrożona natychmiast po wypisaniu chorego. Może być

**Tab. III.** Generalne zasady dotyczące redukcji ryzyka związanego z infekcjami u pacjentów po przeszczepie serca

częsta higiena jamy ustnej; używanie jednej szczoteczki maksymalnie przez 4 tygodnie
częste mycie rąk z użyciem mydła lub innego środka dezynfekującego
unikanie kontaktu z osobami z infekcjami
unikanie kontaktu ze zwierzętami, w tym także hodowanymi w warunkach domowych
wykonywanie prac ogrodowych w ochronnych rękawicach
unikanie kontaktu z rozkładającymi się roślinami, owocami i warzywami oraz pleśnią
unikanie kontaktu z miejscami, w obrębie których toczą się prace remontowo-budowlane
unikanie kąpeli w publicznych łaźniach i basenach

prowadzona w formie stacjonarnej i bezpośrednio kontynuowana w warunkach ambulatoryjnych lub, jeśli jest to możliwe, tylko w warunkach ambulatoryjnych. Wskazane jest jej prowadzenie przez co najmniej 8–12 tygodni. Trening górnej połowy ciała u tej grupy pacjentów powinien rozpocząć się po okresie gojenia ran i osiągniętej stabilizacji klatki piersiowej. W stanowisku znalazło się sformułowanie: „zwykle po ok. 6 tygodniach”. W przekonaniu autorów niniejszej pracy jest to zbyt liberalne i należy wyraźnie podkreślić, że wielu chorych wymaga dłuższego, co najmniej 8-tygodniowego, a czasem 3-miesięcznego okresu ochronnego polegającego na wyłączeniu lub znacznym ograniczeniu ćwiczeń zagrażających utratą stabilizacji klatki piersiowej.

W stanowisku nie znalazło się żadne zalecenie dotyczące rodzaju i czasookresu ewentualnego stosowania różnego rodzaju ortez chroniących klatkę piersiową w okresie gojenia, w tym także w trakcie ćwiczeń fizycznych. W przekonaniu autorów niniejszej pracy, sprawa ta wymaga bezwzględnie uporządkowania, ponieważ istnieje zbyt duża dowolność, zależna od poglądów poszczególnych ośrodków kardiologicznych, z tendencją do nadużywania przez pacjentów stosowania niektórych typów ortez, co może prowadzić do dalszego osłabienia mięśni klatki piersiowej.

Pacjenci po zabiegach kardiologicznych powinni mieć bardzo indywidualny dobór form i obciążeń treningowych uwzględniający wydolność i funkcję lewej komory. Pacjenci po chirurgii wad zastawkowych, szczególnie zastawki mitralnej, z uwagi na zwykle zdecydowanie bardziej upośledzoną tolerancję wysiłku, wymagają dłuższego okresu rehabilitacji.

### **Odrębności dotyczące pacjentów po transplantacji serca**

Oczywistym celem rehabilitacji pacjentów po transplantacji serca jest uzyskanie utraconego w konsekwencji często wieloletniej choroby, a także samej operacji i okresu pooperacyjnego, takiego poziomu sprawności funkcjonalnej, który przynajmniej umożliwi wykonywanie codziennych obowiązków i zapewni możliwie najwyższy poziom jakości życia [1].

### **Ocena pacjenta po transplantacji serca**

Czynnikami wyróżniającymi nadzór nad chorymi po przeszczepie serca są: zwrócenie szczególnej uwagi na edukację w zakresie bezpieczeństwa i higieny życia w celu uniknięcia infekcji oraz obserwacja wczesnych czynników ryzyka związanych z możliwością odrzucenia przeszczepionego serca. Szczegółowe informacje dotyczące higieny osobistej znajdują się w tabeli III [1].

### **Poradnictwo dotyczące codziennej aktywności fizycznej pacjenta po transplantacji serca**

Aktywność ruchowa z włączeniem zadań wymuszających pokonanie pewnego oporu oraz stopniowe zwiększanie dystansu zalecanego spaceru są istotnymi czynnikami zapobiegającymi ubocznym skutkom stosowania leków immunosupresyjnych u pacjentów będących po przeszczepie serca. W celu oceny intensywności aktywności fizycznej pacjent powinien stosować subiektywną ocenę poziomu zmęczenia (z reguły 12–14 w skali Borga). Z uwagi na nietypowe zachowanie się częstotliwości rytmu serca we wczesnym okresie po zabiegu transplantacji ocena tętna jest nieprzydatna.

### **Trening fizyczny**

Trening rozpoczyna się jeszcze w szpitalu i polega on na ćwiczeniach oddechowych i systematycznym uruchamianiu kończyn. Trening wytrzymałościowy można wdrażać w 2.–3. tygodniu po transplantacji. Trening należy przerwać, jeśli pacjent jest poddawany dożylnemu leczeniu steroidami. Obciążenia treningowe powinny wynosić początkowo poniżej 50% maksymalnych możliwości pacjenta lub 10% poniżej proggu wentylacyjnego. Ćwiczenia oporowe włącza się do programu treningowego w 6.–8. tygodniu po przeszczepie, z zastosowaniem co najmniej jednonumutowej przerwy między seriami.

### **Podsumowanie**

Skomentowane powyżej stanowisko jest oczywiście jedynie zbiorem podstawowych poglądów akceptowanych przez uczestników panelu. Wiele kwestii nie zostało dotąd zweryfikowanych poprzez odpowiednio zaproponowane projekty badawcze. Wydaje się jednak, że stanowisko porządkuje szereg problemów, z którymi spotykają się na co dzień leczący oraz leczeni i w związku z tym zasługuje na upowszechnienie.

Uważamy także, że przedstawione powyżej zalecenia powinny stać się inspiracją do dalszej dyskusji oraz krytycznych uwag. Zachęcamy do tego przede wszystkim Koleżanki i Kolegów mających największe doświadczenie w omawianej powyżej profilaktyce, a takich, jak wiemy, nie brakuje w naszym kraju. Wyrażamy nadzieję, że Redakcja naszego czasopisma z pewnością udostępni łamy na polemikę oraz dzielenie się doświadczeniami.

### **Piśmiennictwo**

1. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention

- and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J of Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 1-17.
- Rynkiewicz J. Europejska Deklaracja na rzecz Zdrowia Serca: wielkie wyzwanie dla Polski i Europy. W: Podolec P (red.). *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki*. T. 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007; 53-55.
  - Rehabilitation after Cardiovascular Diseases, With Special Emphasis on Developing Countries. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993. WHO Technical Report Series, No. 831.
  - Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001800.
  - Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
  - Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-692.
  - Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116: 1653-1662.
  - Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 25-33.
  - O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450.
  - Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010; 121: 63-70.
  - Deskur-Smielecka E, Borowicz-Bienkowska S, Maleszka M, Wilk M, Nowak A, Przywarska I, Dylewicz P. Early Phase 2 Inpatient Rehabilitation after Acute Coronary Syndrome Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Short- and Long-Term Effects on Blood Pressure and Metabolic Parameters. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; Jan 7 [Epub ahead of print].