

## ARRESTO CARDIACO OGGI: DATI SOVRASTIMATI O VERA EPIDEMIA ?

Roscio G. – Genuini I. – Mottironi P. – Silveti E. – Pellegrino M. – Basso V.

*LIONE (Francia) - Un arresto cardiaco la cui natura deve essere ancora chiarita ha stroncato stasera la vita di Marc Vivien Foe, centrocampista del Camerun che stava giocando a Lione la semifinale*



**Foè portato via dal campo di gioco (Foto Ap)**

*della Coppa delle Confederazioni di calcio. Il Camerun si è qualificato per la finale battendo la Colombia per 1-0, ma non è sicuro che si potrà giocare la finale (è in programma per domenica), perché la squadra africana, riunita in spogliatoio comprensibilmente sconvolta, ha fatto sapere che farà conoscere più in là la decisione al riguardo.*

*Mancava un quarto d'ora alla fine della partita, quando il giocatore si è accasciato esanime a terra. E' stato portato subito a bordo campo dai medici delle due squadre che gli hanno applicato un respiratore artificiale. Poi è stato*

*trasportato al pronto soccorso dello stadio di Lione dove si è tentato inutilmente di rianimarlo.*

*Repubblica 26 giugno 2003*

Dal 2003 purtroppo poco è cambiato ; recentemente il caso del calciatore Piermarino Morosini e del pallavolista Bovolenta hanno fatto emergere una realtà drammatica riguardo l'organizzazione dei soccorsi in caso di arresto cardiaco ( A.C.) sia dal punto di vista organizzativo e sia di preparazione del personale sanitario medico e non medico nell'affrontare tale evento.

La morte improvvisa è sempre un evento devastante e spesso inaccettabile, specie se avviene in un soggetto giovane e " apparentemente sano". Specie nel caso di Morosini i soccorsi prestati hanno destato molte polemiche e la Magistratura ha rinviato a giudizio vari operatori coinvolti nel soccorso: il defibrillatore era presente ma non è stato utilizzato.

Facciamo un po di luce però riguardo i termini che spesso vengono usati in maniera erronea e fuorviante.

Per Emergenza si intende quella condizione morbosa caratterizzata da deterioramento critico della funzione cardiaca con alterazione di una delle funzioni vitali ( coscienza-respiro-polso ) con minaccia di Morte Imminente che richiede un intervento immediato

Per Urgenza si intende invece quella patologia acuta che comporta un forte rischio a breve termine di compromissione delle funzioni vitali e potenzialmente in grado di mettere in pericolo la vita del p. da richiedere un intervento rapido ma comunque articolato ( approfondimenti diagnostici o ad esigenze di altro tipo )

Ricordiamo che dal punto di vista medico legale per Morte cardiaca si intende un E.C.G. piatto per 20 minuti striscia continua e per Morte Cerebrale si intende un E.E.G. piatto per 6 ore consecutive.

Per Morte Improvvisa ( M.I. ) si intende un decesso per cause naturali dovuto a cause cardiocircolatorie, respiratorie e cerebrali che si verifica entro breve tempo dalla comparsa dei sintomi, in un soggetto apparentemente sano o il cui stato di malattia non faceva presagire un esito così rapido; l'Arresto Cardiaco ( A.C. ), caratterizzato dalla improvvisa cessazione della funzione di pompa del cuore, rappresenta quella condizione che porta a morte se non non vi è un trattamento adeguato con una efficace Rianimazione Cardiopolmonare di base ed avanzata.

Quindi L'A.C. è l'anticamera della M.I.

E' necessario osservare che stime epidemiologiche relative all'incidenza ed alla sopravvivenza ad Arresto Cardiaco ( A.C. ) non sono note. La dimensione epidemiologica della Morte Improvvisa (MI) nella popolazione occidentale tuttavia viene stimata intorno ad 1/1000 abitanti / anno con una variabilità di 0,36-1,28/1000 ab./anno.

Nel nostro Paese stime proiettive valutano una incidenza di A.C. di 1 / 1000 ab. (50.000 / anno) con una sopravvivenza media pari all' 1 – 2 %, salvo in Regioni con caratteristiche territoriali semplici con bassa incidenza di traffico urbano ed una efficace rete di emergenza 118 nelle quali si supera il 5 – 6 %.

La drammaticità del quadro sintomatologico , la rapidità della sua evoluzione letale ( pochi minuti ) e la necessità di dover prendere provvedimenti terapeutici in un brevissimo lasso di tempo , pena danni cerebrali gravi o la morte , hanno indotto numerose organizzazioni scientifiche ad elaborare delle direttive per il trattamento di questa drammatica evenienza mediante l'adozione della cosiddetta “Catena della Sopravvivenza”.

Tale modello fino al 2010 prevedeva 4 fasi ( chiamate anelli ) del soccorso

- 1) chiamata 118
- 2) rianimazione cardiopolmonare di base (BLS) precoce
- 3) defibrillazione elettrica
- 4) rianimazione cardiopolmonare avanzata



La debolezza di uno solo di questi anelli compromette il soccorso stesso. Considerando l'esiguo tempo a disposizione per intervenire ( 5 minuti ) il ruolo del “testimone” cosiddetto laico risulta essenziale per l'efficacia del soccorso.

Attualmente le linee guida 2010 hanno lievemente modificato tale catena del soccorso nel seguente modo



Perché avviene l'A.C.?

Normalmente il ciclo sistole-diastole cardiaco è responsabile della quantità di sangue che viene eiettata dal ventricolo sx a tutti i tessuti anche i più periferici fornendo l'O<sub>2</sub> necessario per la sopravvivenza delle cellule. Quando il ciclo si interrompe e vi è l'arresto della funzione di pompa del cuore siamo in ARRESTO CARDIACO. Tale condizione non è sinonimo di Morte Improvvisa (esito ultimo di tale condizione) ma se trattato immediatamente e con l'applicazione della catena della sopravvivenza vi sono molte possibilità che il soggetto sopravviva.

Le cause di A.C. sono riassunte da questa slide che evidenzia anche le percentuali di incidenza delle varie condizioni.



Si può vedere come al primo posto vi sia una tachiaritmia caratterizzata da fibrillazione ventricolare (F.V.) e tachicardia ventricolare senza polso (T.V. s.p.) che possono essere trattate con successo con la Rianimazione Cardiopolmonare (RCP) ed il defibrillatore semiautomatico esterno (DAE), mentre per le altre due condizioni è indicata solo la RCP di base e non l'uso del DAE.

#### DATI EPIDEMIOLOGICI

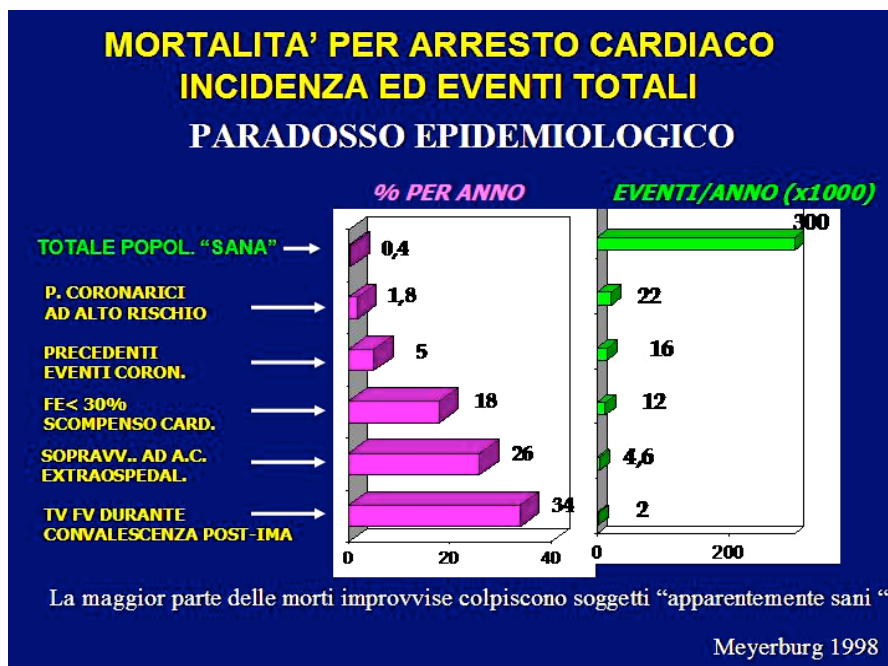
Alcune metanalisi condotte in vaste aree hanno sostanzialmente dimostrato che su 1000 abitanti il range dei soggetti colpiti da AC varia tra 0,36 e 1,28 (Becker LB et al. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. Ann Emerg Med 1993).

A Maastricht il 40% di AC non era testimoniato e la maggior parte degli studi includono solo eventi testimoniati o casi resuscitati dai servizi di emergenza.

La maggior parte degli eventi si verifica nella popolazione generale (0,05 – 0,1% / anno) considerata “apparentemente sana” (paradosso epidemiologico, Grafico 1)

La maggior parte delle morti improvvise colpiscono soggetti “apparentemente sani” (Meyersburg 1998)

Grafico 1



In questo grafico, che evidenzia le % / anno di MCI e tutti gli eventi/anno, si può vedere come la maggioranza di eventi colpisca persone apparentemente sane con una % dello 0,4, mentre nei soggetti con pregressa patologia CV si arrivi sino al 34%. La ragione di questo fenomeno risiede nel fatto che nella

popolazione totale i soggetti ad alto rischio sono percentualmente pochi.

In Italia si stimano circa 57.000 decessi / anno (156 decessi al giorno, 1 ogni 9 minuti!), per MCI; i dati ISTAT riportano infatti la MCI come responsabile del 10,2% di decessi per tutte le cause (557.584/anno) e del 50% di tutti i decessi per malattie cardiovascolari, rappresentando spesso l'unico sintomo di una cardiopatia (55% nel maschio – 63% nella donna)

Inoltre l'AC è responsabile del 60-70% di tutte le cause di morte cardiovascolare, in sede extraospedaliera (di cui l'80% avviene al domicilio del paziente, mentre il 15% in strada o ambienti pubblici; il 65% circa degli AC avviene in presenza di testimoni, con una sopravvivenza del 3-6%). L'incidenza in sede extraospedaliera varia con età, sesso, luogo e presenza di patologie cardiovascolari preesistenti.

Tra i 20 e i 75 anni l'incidenza di MCI è di circa 1/1000 (popolazione di Maastricht; con l'avanzare dell'età, negli uomini tra i 60 e i 69 anni i dati si attestano intorno all'8/1000).

Il sesso più colpito è quello maschile, attestandosi su un rapporto maschi/femmine nel complesso di 4:1 (per fascia d'età 45-64 AA, M:F = 7:1, mentre per fascia d'età 65-74 AA, M:F = 2:1).

Nel sesso maschile i valori sono del 21%, mentre nella donna del 14,5 %.

In uno studio di Albert C.M. et al. (Cardiovascular Research 2001, May) si dimostra come l'incidenza di MCI aumenti con l'età sino alla 8<sup>a</sup> decade di vita, da cui si assiste ad una diminuzione della incidenza relativa, per la maggiore presenza di cause "competitive" di morte.

Nell'iperteso si è notata un'incidenza di MCI dell'1,27% (2 pazienti su 80) (Phyllis G. Supino et al. Am J Cardiol. 2005)

Nel 43% di MCI è presente ipercolesterolemia (Aptekar SG et al. Arkh Patol. 1980;42(10):45-50)

Il Diabete è correlato alla MCI indipendentemente dalla patologia coronarica (Jouven X et al. Eur Heart J. 2005 Oct;26(20):2142-7.

- \* Diabete Borderline [con un Odds ratio (OR)=1.24 (0.98-1.57)]
- \* Diabete senza danno microvascolare [OR=1.73 (1.28-2.34)]
- \* Diabete con danno microvascolare [OR=2.66 (1.84-3.85)]
- \* Dopo aggiustamenti per alcune variabili potenzialmente confondenti (P-value for trend <0.001).

E' interessante notare che nei soggetti diabetici con complicanze cardiovascolari, ma con livelli di glicemia < 7,7mmol/L, non viene evidenziato un aumento del rischio di MCI.

A differenza degli sforzi lievi, che non aumentano il rischio di MCI, lo sforzo fisico importante è in grado di aumentare il rischio di MCI nei 30 minuti successivi allo stesso.

Anche le condizioni psico-sociali infine hanno un ruolo significativo (ricordiamo per esempio che in occasione del terremoto di Northridge, fu registrato un picco di incidenza di MCI, che diminuì nei 6 giorni successivi).

## **SOPRAVVIVENZA**

La sopravvivenza ad AC varia dal 2 al 44% negli USA (nel 2000 a New York si registrava una sopravvivenza del 2%, con l'esperienza di Rochester si è arrivati al 47%).

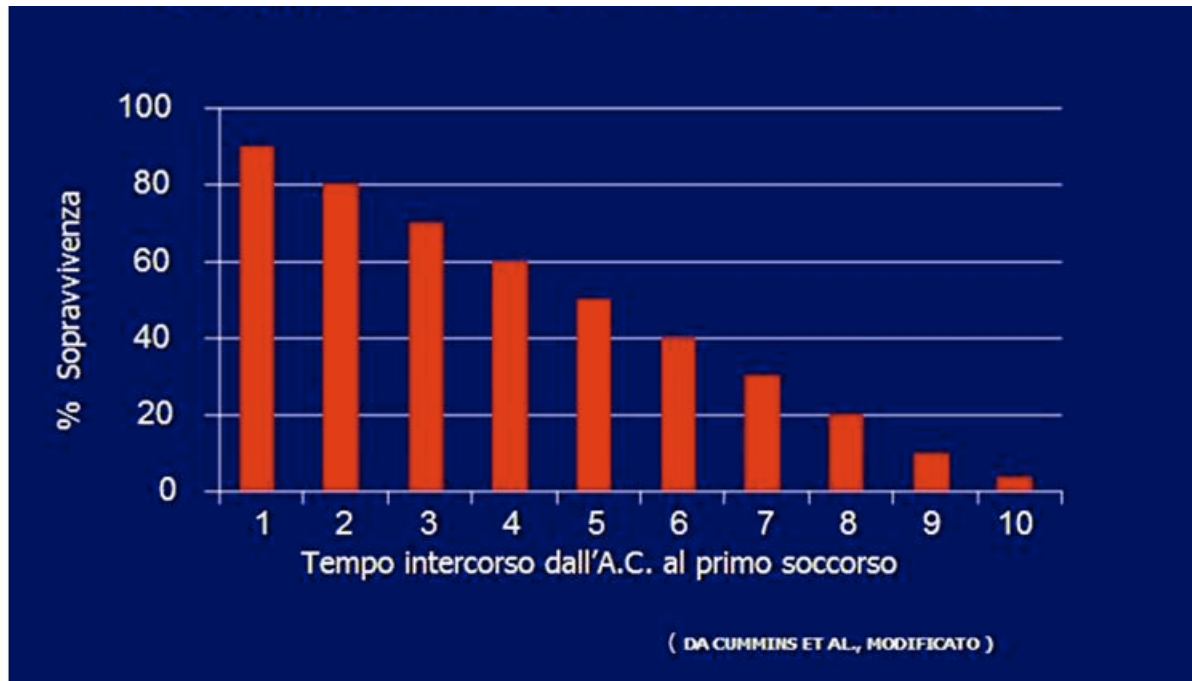
In Italia la sopravvivenza si aggira intorno al 2 - 6 %, eccetto alcune esperienze, tra le quali quella di Piacenza, con percentuali superiori al 15%.

## **NELLO STESSO BOX**

LA PROBABILITA' DI SOPRAVVIVENZA SI RIDUCE DEL 10% PER OGNI MINUTO DI RITARDO DEL PRIMO SOCCORSO, RAGGIUNGENDO UNA PERCENTUALE PROSSIMA ALLO 0% DOPO 10 MINUTI!  
(Grafico 3)

**LA POSSIBILITA' DI SOPRAVVIVENZA SI  
RIDUCE DEL 10% PER OGNI MINUTO DI  
RITARDO DEL PRIMO SOCCORSO !!**





Tempo intercorso dall'AC al primo soccorso  
(Cummins et al, modificato)

La fisiopatologia dell' **AC-MCI** è caratterizzata da 3 fasi, cronologicamente distinte :

- \* una fase elettrica della durata di 0-4 minuti,
- \* una fase circolatoria della durata di 4-10 minuti
- \* una fase metabolica di durata superiore ai 10 minuti.

Durante queste fasi la sintomatologia è unica ed è caratterizzata dalla perdita di coscienza, del respiro e del circolo; queste fasi rappresentano l'evoluzione cronologica dell'A.C. che esita , se non trattato, nella morte.

Durante la fase elettrica non si osservano significative alterazioni dell'ossigenazione miocardica, l'apporto di ATP è adeguato, il pH è vicino ai valori normali e non è presente ischemia miocardica o infarto miocardio.

In questa fase la terapia raccomandata è la **DEFIBRILLAZIONE**.

Durante la fase circolatoria **iniziano le prime alterazioni relative all'ossigenazione del miocardio, caratterizzate da inadeguato apporto di ossigeno al miocardio e di ATP ; si instaura un'acidosi e compare l'ischemia** le compressioni toraciche sono fondamentali per mantenere l'ossigenazione ai tessuti; l'RCP assume pertanto la precedenza rispetto alla defibrillazione

**La fase metabolica è caratterizzata dall'accentuazione dell'ischemia con alterazione della mucosa intestinale, la comparsa di endotossine Gram-neg. ed il rilascio di citochine; entrambe queste ultime deprimono la funzione miocardica specie dopo defibrillazione. Nella fase metabolica inoltre la ri-perfusione può contribuire alla morte cellulare e alla diminuzione della funzione d'organo, indipendentemente dagli effetti dannosi dell'ischemia.**

La terapia raccomandata è finalizzata pertanto al controllo dei fattori dannosi durante ri-perfusione (in caso di bypass cardiaco), mediante somministrazione di soluzioni di amminoacidi arricchiti di basse dosi di calcio e, soprattutto, mediante l'**IPOTERMIA**, che rappresenta la scelta terapeutica

ottimale nel periodo post-rianimatorio, secondo le linee guida ILCOR 2010, andando a costituire il cosiddetto 5° anello della catena della sopravvivenza, cioè la gestione del post-arresto.

## LA DEFIBRILLAZIONE ELETTRICA

Come precedentemente descritto, la causa più frequente di Arresto Cardiaco (AC) è rappresentata dalla Tachicardia Ventricolare senza polso e dalla Fibrillazione Ventricolare (FV) (circa il 70% dei casi). Essi rappresentano i cosiddetti "ritmi defibrillabili".

Entrambe le aritmie comportano, al momento della loro instaurazione, un arresto della funzione di pompa cardiaca con crollo della pressione arteriosa e arresto del circolo. Da questo momento in poi, iniziano le 3 fasi successive dell'AC: aritmica, circolatoria e metabolica. Ma soprattutto iniziano i danni tissutali principalmente nei parenchimi nervoso centrale, cardiaco, renale. Specialmente le lesioni del sistema nervoso centrale, progressivamente irreversibili, condizionano l'outcome dei pazienti colpiti da AC: esse si sviluppano in pochissimi minuti, a partire dal momento in cui si ferma il circolo ed il cervello, conseguentemente non viene più perfuso.

E' quindi fondamentale mantenere un minimo di flusso ematico all'encefalo non appena si può attuare la Rianimazione Cardio-Polmonare (RCP) e defibrillare il prima possibile la vittima.

La defibrillazione elettrica rappresenta infatti l'unico elemento risolutore delle aritmie letali defibrillabili mentre la RCP è utile e necessaria per limitare i danni soprattutto neurologici prima dell'erogazione dello shock elettrico e per "preparare" il miocardio rendendolo più sensibile alla defibrillazione stessa. In molti casi la RCP è anche in grado di mantenere la FV (ritmo defibrillabile), evitandone la degenerazione in asistolia (ritmo non defibrillabile).

Modalità di azione ed effetti sul miocardio della defibrillazione elettrica

L'applicazione di una corrente diretta (Direct Current shock - DC shock) ha lo scopo di depolarizzare contemporaneamente la maggior parte delle fibrocellule cardiache, resettandone i potenziali elettrici ed inducendone una resincronizzazione. Il DC shock, se adeguato per intensità, è in grado di interrompere i vari fronti scompaginati e asincroni che sono alla base della FV. Per raggiungere l'adeguatezza è però necessario che la quantità di fibrocellule cardiache depolarizzate istantaneamente raggiunga una massa definita "critica": non sarà cioè sufficiente depolarizzarne una piccola quantità, bensì una quantità in grado di arrestare realmente lo scompaginamento elettrico presente.

In linea generale il DC shock è tanto più efficace quanto maggiore è il voltaggio medio delle onde fibrillatorie, divenendo meno efficace con il passare del tempo dall'inizio della FV, a fronte di una progressiva riduzione di voltaggio delle stesse, fino a divenire del tutto inefficace quando queste hanno un voltaggio  $\leq 0.2$  mV ( in realtà a questo livello tecnicamente ci troviamo di fronte ad una "asistolia").

A seguito dello shock elettrico erogato alle fibrocellule cardiache, esse subiscono un danno funzionale più o meno evidente a seconda del loro precedente stato anatomico-metabolico e della quantità di corrente erogata. Peggiora la situazione cardiaca, maggiori i danni determinati dalla scarica elettrica e minori le probabilità di essere efficace. Generalmente a quantità maggiori di correnti erogate corrispondono maggiori danni cellulari.

Dopo il DC shock le fibrocellule miocardiche subiscono una sorta di "stunning" in seguito al quale si realizzano alcuni fenomeni che si possono così riassumere:

- possibile "silenzio" elettrico dei segnapassi cardiaci primari e ausiliari con temporanea asistolia;

- incremento dei markers di danno miocellulare cardiaco (enzimi di vario tipo) nei minuti e nelle ore seguenti lo shock;
- "stordimento" contrattile miocardico con fenomeni di deficit di pompa, ipotensione, ritardata o mancata perfusione di organi, anche a fronte di una ripresa di un ritmo elettrico coordinato (fase di dissociazione elettro/meccanica).

Questi fenomeni sono ovviamente più evidenti in prossimità della defibrillazione e rendono i primi minuti dopo l'erogazione dello shock particolarmente delicati per il recupero della vittima. Non a caso le linee guida internazionale ILCOR già dal 2005 e riconfermate on quelle del 2010 raccomandavano, subito dopo l'erogazione della scarica defibrillatoria anche efficace, di praticare comunque il massaggio cardiaco esterno per almeno 2 minuti, a meno che non ricompaiano segni di circolo (MOTORE = movimenti, tosse, respiro).

Oggi le nuove linee guida enfatizzano il ruolo del massaggio cardiaco poiché nei primi minuti dell'A.C. l'ossigenazione ai tessuti periferici viene assicurata dalla GITTATA SISTOLICA. Quindi è importante iniziare rapidamente con la RCP di base con 30 compressioni toraciche e 2 ventilazioni, ma soprattutto sono le compressioni ad avere un ruolo predominante considerando che esiste anche la cosiddetta rianimazione con "HANDS-ONLY" rivolto al cosiddetto "laico".

Ricordiamo che secondo le linee guida American Heart Association (AHA) 2010 gli step di comportamento sono

1. CONTROLLA LA SICUREZZA DELLO SCENARIO
2. VALUTA RAPIDAMENTE SE E' COSCIENTE SE LE VIE AEREE SONO PERVIE E SE RESPIRA BENE
3. ATTIVA 118 E PROCURATI UN DEFIBRILLATORE SE POSSIBILE
4. VALUTA IL POLSO CAROTIDEO PER 10 SECONDI - SE ASSENTE
5. INIZIA CON 30 COMPRESSIONI E 2 VENTILAZIONI FINO ALL'ARRIVO DEL DAE
6. PREPARA IL TORACE PER POSIZIONARE LE PLACCHE DEL DEFIBRILLATORE E SEGUI I CONSIGLI DEL DAE

## CONCLUSIONE

In conclusione oggi ancora non si hanno stime statistiche affidabili riguardo la vera incidenza e sopravvivenza a tale evento drammatico in tutto il mondo, tuttavia i dati utilizzati ad oggi depongono per un range di incidenza pari allo 0,36 – 1,28 / 1000 ab.

Compito futuro sarà quello di poter diffondere la cultura dell'emergenza all'intera popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. G. Roscio - P. Mottironi *Manuale di Rianimazione cardiopolmonare* ed. Arianna 2003
2. Linee guida *Rianimazione Cardiopolmonare – trattamento delle emergenze cardiovascolari* ; 2005 Guidelines A.H.A. Guidelines for CPR and ECC Centro Scientifico Editore 2007 per ed. italiana
3. European Resuscitation Council – Guidelines for Resuscitation 2000
4. American Heart Association Guidelines for CPR and ECC 2000
5. European Resuscitation Council – Guidelines for Resuscitation 2005
6. American Heart Association Guidelines for CPR and ECC 2005
7. American Heart Association Guidelines for CPR and ECC 2010
8. 36<sup>TH</sup> BETHESDA CONFERENCE: TASK FORCES Automated external defibrillators R.J.Myerburg et al. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45:1369-1371,



9. Nolan J, Soar J, Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation* 2006;71:270–1.
10. Gwinnutt CL, Columb M, Harris R. Outcome after cardiac arrest in adults in UK
11. hospitals: effect of the 1997 guidelines. *Resuscitation* 2000;47:125–35.
12. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;58:297–308.
13. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:101–8.
14. Smith GB. In-hospital cardiac arrest: is it time for an in-hospital ‘chain of prevention’? *Resuscitation* 2010.
15. Hodgetts TJ, Kenward G, Vlackonikolis I, et al. Incidence, location and reasons for avoidable in-hospital cardiac arrest in a district general hospital. *Resuscitation* 2002;54:115–23.
16. Buist M, Bernard S, Nguyen TV, Moore G, Anderson J. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation* 2004;62:137–41.
17. Jacques T, Harrison GA, McLaws ML, Kilborn G. Signs of critical conditions and emergency responses (SOCCER): a model for predicting adverse events in the inpatient setting. *Resuscitation* 2006;69:175–83.
18. McGain F, Cretikos MA, Jones D, et al. Documentation of clinical review and vital signs after major surgery. *Med J Aust* 2008;189:380–3.
19. Hein A, Thoren AB, Herlitz J. Characteristics and outcome of false cardiac arrests in hospital. *Resuscitation* 2006;69:191–7.
20. Kenward G, Robinson A, Bradburn S, Steeds R. False cardiac arrests: the right time to turn away? *Postgrad Med J* 2007;83:344–7.
21. Fuhrmann L, Lippert A, Perner A, Ostergaard D. Incidence, staff awareness and mortality of patients at risk on general wards. *Resuscitation* 2008;77:325–30.
22. Chatterjee MT, Moon JC, Murphy R, McCrea D. The “OBS” chart: an evidence based approach to re-design of the patient observation chart in a district general hospital setting. *Postgrad Med J* 2005;81:663–6.
23. Smith GB, Prytherch DR, Schmidt PE, Featherstone PI. Review and performance
24. evaluation of aggregate weighted ‘track and trigger’ systems. *Resuscitation* 2008;77:170–9.
25. Smith GB, Prytherch DR, Schmidt PE, Featherstone PI, Higgins B. A review, and performance evaluation, of single-parameter “track and trigger” systems. *Resuscitation* 2008;79:11–21.
26. Hillman K, Chen J, Cretikos M, et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2091–7.
27. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002;346:1715–22.
28. DeVita MA, Smith GB, Adam SK, et al. Identifying the hospitalised patient in crisis”—a consensus conference on the afferent limb of rapid response systems. *Resuscitation* 2010;81:375–82.
29. Hogan J. Why don’t nurses monitor the respiratory rates of patients? *Br J Nurs* 2006;15:489–92.
30. Buist M. The rapid response team paradox: why doesn’t anyone call for help? *Crit Care Med* 2008;36:634–6.
31. Andrews T, Waterman H. Packaging: a grounded theory of how to report physiological deterioration effectively. *J Adv Nurs* 2005;52:473–81.
32. Kruger PS, Longden PJ. A study of a hospital staff’s knowledge of pulse oximetry. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:38–41.
33. Wheeler DW, Remoundos DD, Whittlestone KD, et al. Doctors’ confusion over ratios and percentages in drug solutions: the case for standard labelling. *J R Soc Med* 2004;97:380–3.
34. Goldacre MJ, Lambert T, Evans J, Turner G. Preregistration house officers’ views on whether their experience at medical school prepared them well for their jobs: national questionnaire survey. *BMJ* 2003;326:1011–2.

