A nemszteroid típusú gyulladáscsökkentő szerek kockázatáról. Fókuszban az aceclofenac

FARSANG CSABA

RISK OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. FOCUS ON ACECLOFENAC

A nemszteroid típusú gyulladáscsökkentők (NSAID) az orvoslásban a leggyakrabban alkalmazott szerek közé tartoznak. Ennek ellenére számos tanulmányban hangsúlyozták, hogy az NSAID-ok károsíthatják nemcsak a gastrointestinalis (GI), hanem a cardiovascularis (CV) rendszert is, növelhetik a vérnyomást, a coronariaesemények (angina, myocardiuminfarktus) és a stroke gyakoriságát, emellett vesekárosodást is okozhatnak. A National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nem talált bizonyítékot arra, hogy az NSAID-ok alkalmazása fokozná a Covid-19 kockázatát, vagy rontana a Covid-19-ben szenvedő betegek állapotán. Az egyes hatóanyagok nemkívánatos hatásainak gyakorisága és súlyossága azonban jelentős eltéréseket mutat. Sokáig úgy tűnt, hogy az NSAID-ok fokozódó GI kockázata arányban van a COX-1/COX-2 szelektivitással, a cardiovascularis kockázat pedig a COX-2/COX-1 szelektivitással, az újabb adatok azonban ezt nem támasztják alá egyértelműen. A rendelkezésre álló irodalom alapján, a gastrointestinalis és a cardiovascularis nemkívánatos eseményeket tekintve, az aceclofenac mellékhatásprofilja az NSAID-ok között a legkedvezőbbnek tűnik.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are among the most frequently used pharmaceuticals. Nevertheless, a number of studies emphasized that NSAIDs were damaging not only the gastrointestinal (GI), but also the cardiovascular (CV) system, could increase the blood pressure, the frequency of coronary events (angina, myocardial infarction) and stroke incidence, as well as they might deteriorate renal functions. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) did not find evidence that administering NSAIDs could increase the risk of developing COVID-19 or worsened the condition of COVID-19 patients. However, unwanted effects of specific drugs differ substantially in their occurrence and seriousness as well. It seemed to be for a long time that the NSAIDs provoked higher GI-risk was closely related to the COX1/COX2 selectivity, like the cardiovascular (CV) risk to the COX2/COX1 selectivity, however, the recent data did not prove it clearly. Based on the available literature while pondering the gastrointestinal and cardiovascular adverse events, among all NSAIDs the aceclofenac profile seemed to be the most favourable.

**nemszteroid gyulladásgátlók,
COX-1/COX-2 szelektivitás,
nemkívánatos mellékhatások,
aceclofenac**

**nonsteroidal antiinflammatory drugs,
COX1-/COX2 selectivity,
unwanted side effects,
aceclofenac**

prof. dr. FARSANG Csaba (levelezési cím/correspondence):
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház/Szent Imre University Teaching Hospital; Semmelweis Egyetem,
Farmakológia és Farmakoterápiás Intézet/Semmelweis University, Department of Pharmacology and
Therapeutics; H-1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.
E-mail: hunghyp@t-online.hu

Érkezett: 2020. október 26. Elfogadva: 2020. október 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.047>

Anemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban alkalmazott szerek a világon, sok közülük szabadon megvásárolható a gyógyszerértárban. Ennek jelentőségét aláhúzza az a tapasztalat, hogy a cardiovascularis betegségek kockázata az életkorral nő, valamint a

reumatikus betegségeké is, és az NSAID-ok kontroll nélküli alkalmazása a CV betegségek kockázatát ebben a betegcsoportban tovább növelheti. A helyzetet súlyosbítja az a tapasztalat, hogy a kezelőorvost a betegek erről gyakran nem tájékoztatják, így az orvosok az NSAID-ok

interakcióit (például RAS-gátlókkal, diuretikumokkal, β -blokkolókkal, bizonyos thrombocytá-aggregációt gátló szerekkel) ezekben a betegekben nem ismerik fel.

Az NSAID-ok hatásmechanizmusát a korábbi közlemények részletesen összefoglalták (1–7), ezért itt csak a legfontosabb adatokat ismertetem. A hatás fő eleme a ciklooxygenáz (COX) enzim gátlása. Ez az enzim vesz részt olyan anyagok szintézisében, amelyek fontos szerepet játszanak a különböző szervek gyulladásos folyamataiban és a fájdalom patomechanizmusában. Az NSAID-ok tehát a gyulladásgátlás mellett fájdalomcsillapító hatásúak is.

Régóta ismeretes, hogy a COX enzimnek három fontos fajtája van: a COX-1, a COX-2 és a COX-3.

A COX-1 enzim konstitutív, elsődleges feladata a sejt normális működéséhez szükséges prosztaglandinok (PG) szintézise, melyek fontosak a gyomornyálkahártya, a vese homeosztázisának fenntartásában.

A COX-2 zömmel gyulladásokban indukálódó enzim, mely bizonyos növekedési faktorok, endotoxinok és citokinek szintéziséhez szükséges. Expresszálódik tumorokban, diabetesben, ezeken kívül kimutatták agyban, vesében, reprodukciós szervekben és a csontokban is. Szabályozza az angiogenezist (vascularis proliferációt) a gyulladásos ízületekben. Az általa szintetizált PG-k részt vesznek a fájdalom és a gyulladás patomechanizmusában. Az indukcióját a kortikoszteroidok gátolják.

A COX-1 és a COX-2 enzimek szerkezetét vázlatosan az 1. ábra mutatja.

A COX-3 a központi idegrendszerben mutatható ki, ez a COX-1 hasítási variánsa (az intron 1 retenciójával a mRNS-ben). Ezt az enzimet az acetaminophen (paracetamol) és az antipyrin

RÖVIDÍTÉSEK

COX: ciklooxygenáz

CV: cardiovascularis

GI: gastrointestinalis

NICE: National Institute of Clinical Excellence

NSAID: nemszteroid típusú gyulladáscsökkentő szerek

OA: osteoarthritis

PG: prosztaglandinok

RA: rheumatoid arthritis

TXA: tromboxán

VCAM, ICAM: adhéziós molekulák

(phenazonum) gátolja. Ezeknek a szereknek enyhe COX-1- és COX-2-gátló hatása is van, ez is magyarázhatja a fájdalom- és lázcillapító hatását, de ehhez hozzájárul a központi idegrendszerben levő fájdalomérző mechanizmusok gátlása is. Számos különböző kémiai struktúrájú szer állítottak elő (2. ábra). A különböző NSAID-ok eltérő erősséggel (affinitás) és szelektivitással kötődnek e két enzimhez (3. ábra).

A COX-1/COX-2 in vitro meghatározott szelektivitásnak szerepe van néhány nemkívánatos hatásban. A COX-2-re szelektívebb NSAID-ok (melyeket az első ilyen szer, a rofecoxib neve alapján „coxiboknak” neveztek el) között azonban számos, nem „coxibnak” nevezett szer, például a diclofenac (3. ábra) szelektivitása nagyobb a COX-2-höz, mint a COX-1-hez képest, és erősebb, mint a celecoxibé (8).

Az NSAID-kezelés kockázatainak részleteit illetően a korábbi közleményekre (1–7, 9) utalok. A cardiovascularis és gastrointestinalis kockázatot és ezen események (myocardium infarktus, szívelégtelenség, thrombosis, pitvarfibrilláció, illetve GI vérzés, ulcus, perforáció, pancreatitis, máj- és vesekárosodás) gyakoriságát növelő hatás hátterében többek között az áll, hogy a COX-2 gátlói nem csökkentik a thrombocytá-aggregációt (1, 3, 10), gátolják a vasodilatator prosztaglandinok (PGE-2 és PGI-2) képződését, és emiatt fokozódik a tromboxán A-2 (TXA-2) termelődése és csökken a gasztroprotekción. Emellett növelik a vérnyomást, csökkentik az angiogenezist, destabilizálják az atheroscleroticus plakkokat, és gátolják az acetilszalicilsav protektív hatását. Az utóbbi hatásban is eltérés mutatkozott a különböző NSAID-ok között: az ibuprofen és naproxen gátolta, míg a meloxicam és etoricoxib nem befolyásolta az acetilszalicilsav thrombocytá-aggregációt gátló hatását (11–17). Az NSAID-ok gátolják néhány antihipertenzív szer (RAS-gátlók, β -blokkolók, diuretikumok) hatását is (1, 5, 18).

1. ábra. A ciklooxygenáz izoenzimek struktúrája

2. ábra. A COX enzimeket gátló szerek kémiai struktúrája

A 24 081 osteoarthritis (OA-) vagy rheumatoid arthritis (RA-) beteg bevonásával végzett kettős vak, randomizált PRECISION vizsgálatban összehasonlították a celecoxib, a naproxen és az ibuprofen cardiovascularis, gastrointestinalis és renális károsító hatását. Az OA-betegekben a celecoxib kezeléskor a cardiovascularis események kockázata nem tért el a naproxennel kezeltétől, de kisebb volt, mint az ibuprofen alkalmazásakor. Az RA-betegekben viszont nem volt szignifikáns különbség a három terápiás csoportban tapasztalt CV kockázatban. Ezzel szemben a GI mellékhatásokban jelentős különbség mutatkozott a háromféle gyógyszerrel kezelt betegcsoport összehasonlításakor. A GI kockázat a celecoxibbal kezelt betegekben szignifikánsan kisebb volt, mint a naproxennel, vagy az ibuprofennel kezelt betegekben. A celecoxibbal kezelt betegekben a renális nemkívánatos események kockázata szignifikánsan kisebb volt, mint az ibuprofennel kezelt betegekben. Fontos megjegyezni, hogy a celecoxibbal kezelt rheumatoid arthritis betegekben a mortalitás szignifikánsan kisebb volt, mint a naproxennel kezelt betegekben (19). A vizsgálathoz fűzött vélemény szerint – figyelembe véve a PRECISION vizsgálat gyengéit (például sokan idő előtt abbahagyták a vizsgálatot) –, ha lehetsé-

3. ábra. A COX-1- és COX-2-gátlás aránya az a koncentráció, amely a COX-1 és COX-2 aktivitását 50%-kal gátolja (IC_{50})

ges, akkor a nagy CV kockázatú betegekben az NSAID-kezelést a lehető legrövidebb ideig és a még hatásos legkisebb dózissal kell alkalmazni, mert a kockázat arányos a kezelés időtartamával és az alkalmazott dózissal (20).

A PRECISION vizsgálat adatait alátámasztja az, hogy a több mint 100 000 myocardialis

4. ábra. Súlyos mellékhatások (ADR) előfordulása különböző NSAID-hatóanyagok alkalmazásakor (32)

5. ábra. Súlyos cardiovascularis mellékhatások (ADR) előfordulása különböző NSAID-hatóanyagok alkalmazásakor (32)

6. ábra. Súlyos gastrointestinalis mellékhatások (ADR) előfordulása különböző NSAID-hatóanyagok alkalmazásakor (32)

infarktuson átesett beteg 2,3 éves utánkötése során azt tapasztalták, hogy a celecoxibhoz vagy a meloxicamhoz hasonlítva a naproxen terápia esetén a cardiovascularis és a gastrointestinalis kockázat szignifikánsan nagyobb volt (21).

A Covid-19-ben szenvedő betegek NSAID-dal történő kezeléséről szóló, 2020-ban megjelent NICE- (National Institute of Clinical Excellence) javaslatok is megegyeznek a fenti véleménynel (22, 23).

Aceclofenac

Az aceclofenac kémiai szerkezete alapján (2-[2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil]acetyl]oxieci-sav) az NSAID-csoportba tartozó szer. A szerkezetében levő hasonlóság ellenére hatásaiban jelentősen eltér a diclofenacétól, gyulladásgátló hatása erősebb annál (24), mert a ciklooxygenáz enzimét gátló effektusa mellett egyéb, a gyulladásban szerepet játszó citokinek hatását is gátolja. Következésképpen csökkenti a PGE-2 termelődését, csökkenti a neutrophil granulocyták migrációját és adhézíóját azáltal is, hogy csökkenti az adhézións molekulák expresszióját (VCAM, ICAM). Mindemellett jelentős antioxidáns hatása is van. A COX-2-t erősebben gátolja, mint a COX-1-et, ez a GI mellékhatások tekintetében számos vizsgálattal igazolt szignifikáns előnyt jelent (25–28), ezért a betegek terápiahűsége is igen jó (29). Egyéb NSAID-dal (piroxicam, tenoxicam, diclofenac, naproxen, ketoprofen, indomethacin) összehasonlítva jobb biztonságossági paramétereket (beleértve a GI mellékhatásokat is) tapasztaltak (30, 31).

Eddig 28 fázis III. klinikai vizsgálat történt aceclofenackal, melyekben nem csak GI, hanem egyéb típusú biztonságossági adatokat, illetve mellékhatásokat is ismertettek. A CV mellékhatásokra vonatkozólag ezekből a vizsgálatokból lehet következtetéseket levonni. A vizsgálatok időtartama széles határok között (15 nap – 24 hónap) ingadozott. Ezekben a vizsgálatokban aceclofenackal kezeltek 2656 beteget. Egyéb NSAID-dal összehasonlítás 1902 betegben történt: diclofenackal 756 betegben, naproxennel 276 betegben, piroxicammal 117 betegben, tenoxicammal 285 betegben, indomethacinnal 386 betegben, ketoprofennel 82 betegben.

Összesen 16 randomizált, összehasonlító vizsgálat eredményeit publikálták. Ezekben placebóval, illetve aktív szerrel (diclofenackal, naproxennel, piroxicammal, tenoxicammal, indomethacinnal, ketoprofennel) történt összehasonlítás. A felső GI vérzés kockázata a ketorolac esetében volt a legnagyobb, ezt követte az indomethacin, napro-

xen, acetilszalicilsav, rofecoxib, meloxicam, dexketoprofen, diclofenac, nimesulid, ibuprofen, aceclofenac és a celecoxib (21, 25–29).

A nagyszámú beteg adatainak *Lancetben* publikált analízise (30) is rámutatott az NSAID-ok GI szövődményeire (vérzés, perforáció, elzáródás). A vizsgált összes NSAID szignifikánsan fokozta a GI kockázatot, közöttük a coxibok (OR: 1,81), a diclofenac (OR: 1,89), az ibuprofen (OR: 3,97) és a naproxen (OR: 4,22) is.

A Franciaországban 2002–2006 között összegyűjtött mellékhatás-bejelentések (pharmacovigilance) adatai (32) alapján – noha ezek nem tekinthetők a klasszikus értelemben „kemény végpontoknak” – érdemes összefoglalni az adatokat (4–7. ábra).

Következtetések

1. A publikációk alapján *súlyos mellékhatást* legritkábban az aceclofenac, leggyakrabban a diclofenac és a ketoprofen alkalmazásakor jelentettek.

2. Úgy tűnik, hogy a CV rendszert érintő gyógyszer-mellékhatások gyakorisága és súlyossága az NSAID esetében nem függ a COX-1/COX-2 gátlás arányától.

3. *Renalis mellékhatást* legritkábban az aceclofenac, ennél több alkalommal a meloxicam, a piroxicam és a naproxen, leggyakrabban a diclofenac és a ketoprofen esetén jelentettek.

4. A *GI mellékhatások* gyakorisága a COX-2-re szelektívebb NSAID-ok esetén általában ritkább és enyhébb, azonban kivételt képez az acec-

7. ábra. Súlyos renalis mellékhatások (ADR) előfordulása különböző NSAID hatóanyagok alkalmazásakor (32)

lofenac, amely nem tekinthető COX-2 jelentősen szelektív gyógyszernek, azonban az egyéb, pleiotrop hatásai következtében a GI rendszert érintő nemkívánatos hatásai ritkák és enyhék.

5. Mindezek alapján egyet kell értenünk a hatósági irányelvekkel (FDA, EMA, OSGI, OGYÉI), hogy az NSAID-kezelést a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb adaggal kell folytatni. Nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a CV kockázat növelése tekintetében létezne a többinél kedvezőbb NSAID szer (33).

Irodalom

1. Farsang Cs. A nem szteroid gyulladáscsökkentők cardiovascularis kockázata. *LAM* 2011;21:249-55.
2. Farsang Cs. A nem szteroid gyulladáscsökkentők kockázata. *LAM* 2012;22:95-100.
3. Farsang Cs, Bedros JR, Alföldi S. A nem szteroid gyulladáscsökkentők hipertenzív és cardiovascularis kockázatai. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(1).
4. Farsang Cs, Bedros JR, Alföldi S. A nem szteroid gyulladáscsökkentők kockázatai. *LAM* 2014;24:15-38.
5. Farsang Cs. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *J Hypertens Res* 2015;1(2):76-80.
6. Sütő G. Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek a mozgásszervi fájdalom csillapításában. *Orv Hetil* 2019;160:855-60. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31502>
7. Gáti T. NSAID-alkalmazás 65 év fölöttiekénél. *PharmaOnline* 2020.
8. Warren TD, Michel JA. COX-selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *FASEB* 2014;18:790-804.
9. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:304-9. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0274-7>
10. Szántó S. Biztonságos gyulladáscsökkentés. Fókuszban a szív- és érrendszeri rizikók. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2019;24:(Különkiadás):H6-H9.
11. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410040045007> <https://doi.org/10.1001/archinte.153.4.477>
12. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-63. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02661-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02661-9)
13. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.043>
14. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8. <https://doi.org/10.1161/hc4401.100078>
15. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal

- anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.10.1099>
16. Strand V, Hochberg MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2002;47:349-55.
<https://doi.org/10.1002/art.10560>
 17. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: A placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:365-71.
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1370-y>
 18. Gualtierotti R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2013;14:1875-84.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.816286>
 19. Kang DO, An H, Park GU, Yum Y, Park EJ, Park Y, et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2020;76.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.017>
 20. NICE advise: COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 14 April, 2020. www.nice.org.uk/guidance/es23
 21. NICE evidence review: Acute use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. April, 2020.
 22. Kang H-J, Oh I-Y, Chung J-W, et al. Effects of Celecoxib On Restenosis after coronary intervention and Evolution of Atherosclerosis (Mini-COREA) trial: celecoxib, a double-edged sword for patients with angina. *Eur Heart J* 2012;33:2653-61.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs001>
 23. Gualtierotti R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2013;14:1875-84.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.816286>
 24. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; pii: S0140-6736(13)60900-9.
 25. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014;4:e004059.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004059>
 26. Kohli P, Steg G, Cannon CP et al on behalf of the REACH Registry Investigators. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherosclerotic disease. *Am J Med* 2014;127:53-60.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.08.017>
 27. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013. Available at: <http://www.bmj.com>.
<https://doi.org/10.1136/bmj.e8525>
 28. Nitsch D, Tomlinson LA. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents. *BMJ* 2013. Available at: <http://www.bmj.com>.
<https://doi.org/10.1136/bmj.e8713>
 29. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastro-intestinal bleeding associated with the use of NSAIDs New vs. older agents. *Drug Safety* 2004;27:411-20.
<https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>
 30. Colin Baigent, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
 31. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of NSAIDs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014.
<https://doi.org/10.1111/jgh.12595>
 32. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27:223-30.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x>
 33. FDA Advisory Panels Vote Against CV Safety Claim for Naproxen. February 11, 2014.

GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

"REFORM ROVAT

Túl vagyunk a rendszerváltáson?

Az egészségügygel kapcsolatba kerülő polgárok remélték, hogy a rendszerváltás – ha nem is azonnal – helyzetükön javítani fog.

Ma azonban az tapasztalható, hogy a feszültségek növekszenek, a lehetőségek beszűkülnek, a horizont szűkül.

Ilyen helyzetben jelenik meg a csodavárás és a csodálatos megoldások kínálása. A panacea-ra gyorsan, mondhatni azonnal lenne szükség. Sajnos a csodákra jellemző, hogy az adott helyzettől, körülményektől függetlenül, azoknak fittyet hányva jönnek létre, és rövid életűek.

A gyors változásokat javaslók jószándéka aligha vitatható. Többségükben minden bizonnyal az elmúlt évek rossz tapasztalatai, a korábbi struktúra falai gerjesztették a dühöt. E dühös emberek közül sokan azonban nem voltak és ma sincsenek abban a helyzetben, hogy az egészségügyi ellátás minden szférájának minden szintjét, működését, kapcsolatrendszerét átlássák."

Bondár É., Weltner J.: Túl vagyunk a rendszerváltáson? *Lege Artis Medicinæ, Próbaszám 1990;(1):46-48.*