

Terapijska učinkovitost i prevencija nuspojava retinoida

Therapeutic effectiveness and prevention of retinoid side effects

Željka Čubrilović¹

SAŽETAK: Retinoidi su derivati vitamina A koji pokazuju iznimno dobro djelovanje primjenom u liječenju poremećaja orožnjavanja poput psoriasis vulgaris, ichthyosis, Mb. Darier, pityriasis rubra pilaris i lichen ruber planus. U dermatologiji je važna uloga vitamina A u procesima normalnog orožnjavanja epidermisa, te je zbog toga sredstvo izbora u liječenju istog. U liječenju psorijaze koristi se retinoid druge generacije, acitretin. Mehanizam djelovanja retinoida u liječenju psorijaze očituje se brojnim strukturalnim promjenama u epidermisu psorijatičke lezije. U farmakologiji retinoidi se ubrajaju u relativno novije lijekove, razvijene u pokušaju da se sačuva terapijska učinkovitost vitamina A, a smanji njegovo štetno djelovanje. Retinoidi su zbog svoje djelotvornosti pronašli mjesto u terapiji kod mnogih bolesti u dermatovenerologiji, međutim, s obzirom na mnoge nuspojave potrebno je odgovorno odabrati bolesnike za njihovu primjenu. U radu opisano je terapijsko djelovanje retinoida, njihova primjena i moguće nuspojave te njihovo sprječavanje.

Cljučne riječi: retinoidi, vitamin A, primjena retinoida, nuspojave retinoida, sestrinski postupci

ABSTRACT: Retinoids are vitamin A derivatives that show an exceptionally good effect in treating keratosis disorders such as psoriasis vulgaris, ichthyosis, Mb. Darier, pityriasis rubra pilaris and lichen ruber planus. In dermatology, the role of vitamin A is important in the process of normal epidermal keratosis and is often the first choice in the treatment of such disorders. For the treatment of psoriasis, a second generation retinoid is used, acitretin. The mechanism of action of retinoids in the treatment of psoriasis is manifested in numerous structural changes in epidermis of psoriatic lesion. In pharmacology, retinoids belong to a relatively new group of drugs, developed in order to preserve therapeutic effectiveness of vitamin A, and reduce its adverse effects. Because of their effectiveness, retinoids have found its place in the treatment of many diseases in dermatovenerology, however, because of many side effects, they should be carefully and responsibly administered.

The paper describes therapeutic effect of retinoids, their administration, possible side effects and their prevention.

Key words: retinoids, vitamin A, retinoid administration, retinoid side effects, nursing care procedures

Zaprimljeno / Received: 08.03.2010.

Odobreno / Accepted: 12.04.2010.

UVOD

Vitamin A je prehrambeni sastojak, neophodan za normalnu funkciju organizma, topljiv u mastima odnosno uljima. Djelovanje mu je uglavnom posljedica vezanja za specifične nuklearne receptore putem kojih utječe na sintezu specifičnih proteina. Važan je za kontrolu rasta i razvoja epitelnog tkiva tj. za diferencijaciju te sudjeluje u stvaranju vidnog pigmenta. Uz to značajan učinak vitamina A proizlazi iz njegovih antioksidacijskih svojstava (veže se za slobodne radikale u tijelu). Vitamin A u organizmu se pojavljuje u različitim oblicima, pa možemo govoriti o derivatima vitamina A. Svi zajedno pripadaju *retinoidima* tj. derivatima retinoične kiseline (esteri, eteri ili alkoholni derivati). Retinoidi su skupina kemijskih spojeva koja obuhvaća prirodne i sintetske derivate vitamina A. U užem smislu vitamin A naziva se retinol ili vitamin A1. Retinol je narančasto viskozno ulje, otapa se u alkoholu i biljnim uljima dok u vodi i glicerolu ne. Toplina mu može smanjiti aktivnost, a relativno se brzo razgrađuje djelovanjem dnevne i ultraljubičaste svjetlosti.¹

Glavne izvore vitamina A nalazimo u hrani: jetri, mlijeku i mliječnim proizvodima, maslacu, žutanjku i ribi. Stari Egipćani kuhali su jetru kao lijek za noćno sljepilo. Funkcija vitamina A otkrivena je 1915. godine. Iz mrkve je bio izoliran već u 19. stoljeću i nazvan je karotenom. U tkivu životinja

i morskih riba prisutan je u esterificiranom stanju dok se u biljkama nalazi kao provitamin A ili β -karoten. Preporučene dnevne količine (RDA) ovog vitamina danas za odrasle muškarce i žene iznose 800 – 1000 μ g, dok se kod terapijske primjene ona znatno razlikuje. Nedostatak najčešće nastaje zbog neadekvatne prehrane ili zbog smanjene apsorpcije masti pri kroničnim bolestima. Manjak vitamina A uzrokuje poremećaje u diferencijaciji epitelnih stanica sa simptomima noćnog sljepila (niktalopatija), kseroze konjunktive i rožnice. Na koži je izražena suhoća i ihtioziformno ljuštenje, folikularne keratoze, akne te atrofija lojnica i znojnica. Kosa postaje lomljiva i sjajna, a nokti lako pucaju.²

Vrste retinoida

Retinoidi za lokalnu primjenu

Tretinoin je pokazao dobre rezultate u terapiji blagog do umjerenog oblika akne. Smanjuje stanične adhezije u izvodnom kanalu lojnica, čime olabavljuje komedon te time sprječava bolest na samom početku. Tretinoin se koristi i u liječenju kože lica promijenjene uslijed dugotrajne izloženosti suncu. Primjenjuje se u obliku gelova i krema.²

¹ Željka Čubrilović, bacc.med.techn., KB "Sestre milosrdnice", Klinika za kožne i spolne bolesti, Vinogradska cesta 29.

Izotretinoin djeluje na površinske lipide te značajno smanjuje broj bakterija na površini kože. Djelovanje mu se temelji na normalizaciji lučenja keratinocita te na anti hiperproliferativnom djelovanju. Ima snažno komedolitičko i blago protuupalno djelovanje. Primjenjuje se u obliku gela koji sadrži dva aktivna sastojka, isotretinoin, koji je oblik vitamina A i eritromicin, koji je antibiotik.²

Tazaroten je prvi topički retinoid koji se u koži pregrađuje u svoju aktivnu formu, tazarotensku kiselinu. FDA ga je odobrila za liječenje psorijaze, ali i kod akni, 1997. godine. Kod pacijenata sa psorijazom tazaroten normalizira diferencijaciju keratinocita, preokreće keratinocitnu hiperproliferaciju i ima antiinflamatorni učinak. Primjenjuje se u obliku gelova i krema za liječenje blage do umjerene psorijaze koja ne prekrija više od 10% površine kože.³

Retinoidi za sistemsku primjenu

Bexaroten je prvi sintetički visoko selektivni retinoid-X-receptor (RXR) retinoid odobren od strane FDA 2000. godine za liječenje T staničnog limfoma kože (Cutaneous T-cell Lymphoma – CTCL) u bolesnika koji nisu odgovorili ni na jedan režim liječenja. Regulira ekspresiju gena koji kontroliraju stanične diferencijacije i proliferacije te na taj način djeluje na usporavanje ili zaustavljanje rasta tumorskih stanica. Lijek se uzima oralno, jednom dnevno uz obrok.⁴

Izotretinoin se koristi kao peroralna terapija u obliku kapsula kod liječenja teških oblika nodulocistične akne koja je otporna na prethodno liječenje (osobito ako lezije zahvaćaju i trup), te acne fulminans, gram-negativnog folikulitisa, teške pustulozne rozaceje, rozaceje fulminans i rinoforme. Najčešće dnevne doze kreću se od 0,5 do 0,75 mg/kg/dan, a liječenje se provodi kroz 16 do 20 tjedana.⁵

Acitretin je sintetički analog retinoidne kiseline. Indikacija za sistemsku primjenu acitretina je u slučajevima teških poremećaja orožnjavanja, eritrodermijske psorijaze, lokalne ili generalizirane pustulozne psorijaze koja ne reagira na druge oblike terapije, kongenitalne ihtioze, pitirijaze rubra pilaris, Darierove bolesti, te u ostalim teškim poremećajima orožnjavanja kože kod kojih je evidentirana rezistencija na drugo liječenje.⁵

Primjena retinoida

Retinoidi se ne smiju koristiti kod trudnica zbog mogućeg teratogenog djelovanja na fetus jer izazivaju deformacije ploda (kardiološke deformacije, spina bifida, defekte ekstremiteta) i za vrijeme dojenja. Majke ne bi smjele dobiti najmanje dvije godine od prestanka uzimanja terapije.

Kod primjene acitretina svakako treba provjeriti moguću trudnoću prije uzimanja lijeka. Sredstva za kontracepciju trebaju biti korištena pod liječničkom kontrolom 4 tjedna prije, za vrijeme i najmanje 2 godine nakon terapije acitretinom.

Kod terapije izotretinoinom kontracepciju treba početi provoditi najmanje četiri tjedna prije početka korištenja terapije, za vrijeme, te četiri tjedna nakon završetka terapije. Čak i pacijenticama kod kojih se sumnja ili je potvrđena neplodnost, preporuča se korištenje kontracepcije.⁵

Primjena retinoida zabranjena je kod osoba s oštećenjem jetre ili bubrega, hipervitaminozom A, povišenim vrijednostima lipida u krvi te u slučaju preosjetljivosti na lijek. Pretjerana konzumacija alkohola može smanjiti djelovanje retinoida i povećati rizik za oštećenje jetre.

Kombinirano liječenje s tetraciklinima je zabranjeno kao i istovremeno uzimanje lijekova imidazol, indometacin i fenilbutazon jer mogu uzrokovati povećanu koncentraciju izotretinoina u krvi.⁵

Nuspojave retinoida

Akutne nuspojave nisu opasne po život i reverzibilne su nakon prekida terapije. Najčešće susrećemo suhoću kože praćenu crvenilom i svrbežom, dermatitis lica kod lokalne primjene retinoida u terapiji akni i fotosenzitivnost.

Suhoća sluznica i usne šupljine uz osjećaj žeđi dovodi do pojave ragada u uglovima usta, a suhoća nosne sluznice često je praćena krvarenjem iz nosa.

Ponekad je prisutan konjunktivitis te nepodnošenje kontaktnih leća. Nokti gube sjaj, postaju tanki, lomljivi, mekani i mogu otpasti. Moguć je i pojačani gubitak kose te povremeno povišenje transaminaza i alkalne fosfataze. Niže vrijednosti hormona štitnjače opisane su kod primjene terapije bexarotenom.

Depresija i suicid su opisane kao moguće popratne pojave terapije izotretinoinom, iako su takve reakcije rijetke i upitna je njihova povezanost sa uzimanjem lijeka. Ipak se tijekom uzimanja terapije preporuča nadzor psihološkog stanja pojedinca, te pravovremeno uočavanje i liječenje depresivnih i anksioznih stanja.⁵

Sistemske nuspojave zahvaćaju oči (noćni poremećaji vida), mišićni sustav (bol u mišićima, zglobovima i kostima), jetru, CNS (povišeni intrakranijalni tlak, povremene glavobolje), te teratogenost.⁵

Kronične nuspojave dijelimo na ireverzibilne i reverzibilne.

Ireverzibilne nuspojave zahvaćaju skeletni sustav (najčešće s hiperostozom, periostalnim zadebljanjem, stanjenjem dugih kostiju, kalcifikacijom spinalnih ligamenata), a kod djece može se javiti prijevremeno zatvaranje epifiza.

Reverzibilne nuspojave susrećemo tijekom liječenja visokim dozama retinoida kada nastaje reverzibilno povišenje vrijednosti serumskih triglicerida i serumskog kolesterola, osobito kod bolesnika visoko rizičnih skupina (poremećaji metabolizma lipida, diabetes melitus, pretilost, alkoholizam).⁵

Hiperlipidemija uz dijetu nestaje nakon četiri tjedna po prestanku terapije.

Pravilan način primjene retinoida

Primjena acitretina

Kod peroralne primjene acitretina doza mora biti prilagođena bolesniku. Terapija se započinje ovisno o težini bolesti od 0,5-1 mg/kg tjelesne težine (30-70 mg/dan), a poboljšanjem kliničke slike doza se snižava do doze održavanja, koja mora biti temeljena na kliničkoj učinkovitosti i podnošljivosti. Preporučuje se lijek uzimati jednom dnevno za vrijeme jela s mlijekom, jogurtom, vrhnjem i sl.

Liječenje acitretinom može se kombinirati i s derivatima vitamina D, ditranolom ili fototerapijom uz kontrolu dermatologa. Kod bolesnika sa psorijazom čije su se lezije dostatno povukle, liječenje se može završiti.⁵



Slika 1. Koža prije primjene acitretina (izvor: <http://www.scielo.br/img/revistas/abd/v79n3/3a02f03.jpg>)



Slika 2. Koža poslije primjene acitretina (izvor: <http://www.scielo.br/img/revistas/abd/v79n3/3a02f03.jpg>)

Primjena izotretinoina

Prije početka liječenja izotretinoinom treba provjeriti funkciju jetre; zatim mjesec dana nakon početka liječenja i nakon toga svaka tri mjeseca. Trebaju se također provjeravati lipidi u serumu (vrijednosti natašte) prije početka i mjesec dana nakon početka liječenja, kao i na kraju četveromjesečnog liječenja. Kod oboljelih od šećerne bolesti preporučuje se često mjerenje glukoze u krvi.⁵ Bolesnici tijekom liječenja izotretinoinom ne smiju biti davatelji krvi. Lijek treba uzimati s jelom. Djelovanje lijeka počinje prvih dana terapije, ali pravi učinak vidljiv je tek u drugom mjesecu terapije, štoviše tijekom prvih mjesec dana moguće je i pogoršanje akneiformnih promjena, na što treba upozoriti bolesnike. Kumulativna doza pokazala se važnom u prevenciji povratka akni. Sukladno tome, kumulativna doza od 120-150 mg/kg povezana je sa



Slika 3. Koža prije primjene izotretinoina (izvor: fotodokumentacija Klinike za kožne i spolne bolesti KB Sestre milosrdnice)

smanjenjem stope njihovog ponovnog pojavljivanja u odnosu na niže doze izotretinoina.⁵

Izotretinoin smanjuje lučenje žlijezda lojnica i djeluje bakteriostatski na bakteriju *Propionibacterium acnes* koja kao stanovnik kože živi unutar žlijezda lojnica i odgovorna je za stvaranje akni vulgaris.⁶ Koristi se kao sustavna terapija u obliku kapsula koje se piju za liječenje teških oblika nodulocističnih akni koje su otporne na prethodno liječenje, naročito cističnih akni, kod kojih postoji velika sklonost ožiljavanju, osobito ako lezije zahvaćaju trup, ali ne primjenjuje se za liječenje blažih oblika akni.⁷



Slika 4. Koža nakon primjene izotretinoina (izvor: fotodokumentacija Klinike za kožne i spolne bolesti KB Sestre milosrdnice)

Primjena tazarotena

U početku liječenja tazarotenom potrebne su češće kontrole liječnika. Liječenje obično traje od 45 dana do 12 tjedana, duljina i učestalost primjene ovise o kliničkom stanju bolesnika.

Ne smije se primjenjivati ispod okluzivnog zavoja ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje psorijaze (npr. šamponi na bazi katrana). Sat vremena prije primjene tazarotena ne smiju se koristiti nikakvi kozmetički preparati ili pripravci za omekšavanje kože.

Nakon primjene tazarotena ruke treba dobro oprati kako lijek putem ruku ne bi došao u kontakt s očima, a tazaroten treba isprati vodom 20 minuta nakon nanošenja.

Tijekom primjene tazarotena preporuke su da treba izbjegavati izlaganje UV-zrakama (npr. sunčeva svjetlost, solarij) mada novije kliničke studije pokazuju sinergističko djelovanje UVB i PUVA terapije i tazarotena.

Kod primjene tazarotena treba paziti da se primijeni isključivo na oboljela područja, točno do ruba psorijatičnog žarišta jedanput na dan, najbolje navečer, na čistu i suhu kožu. Pritom treba zdravu kožu zaštititi, jer ako se gel nanese na zdravu kožu odnosno na kožne promjene druge vrste, može doći do iritacije.

Tazaroten nije namijenjen liječenju bolesnika mlađih od 18 godina, te djevojaka i žena fertile dobne dobi ako ne provode kontracepciju.⁸



Slika 5. Koža prije primjene tazarotena (izvor: fotodokumentacija Klinike za kožne i spolne bolesti KB Sestre milosrdnice)



Slika 6. Koža poslije primjene tazarotena (izvor: fotodokumentacija Klinike za kožne i spolne bolesti KB Sestre milosrdnice)

Primjena bexarotena

Kod žena i djevojaka fertile dobi treba provesti test na trudnoću prije početka terapije bexarotonom i svaki mjesec tijekom uzimanja lijekova. Preporuča se koristiti 2 oblika kontracepcije istovremeno (ili potpuno izbjegavati spolni odnos) počevši mjesec dana prije liječenja, tijekom liječenja i mjesec dana poslije prestanka uzimanja lijeka. Jedan od oblika kontracepcije trebao bi biti ne-hormonski (npr. upotreba prezervativa, cervikalne kape, dijafragma, ili spermicidi).

Doziranje se određuje prema tjelesnoj težini, zdravstvenom stanju i odgovoru na terapijsku dozu.

Lijek se uzima na usta, sa ili neposredno nakon obroka, obično jednom dnevno ili kako odredi liječnik.

Tijekom uzimanja lijeka moguća je niža razina hormona štitnjače, umor, slabost, glavobolja, povišenje lipida u serumu i promjene u razini glukoze kod dijabetičara.

Lijek treba progutati u komadu, ne ga lomiti ili žvakati. Ukoliko je kapsula slomljena ne smije se koristiti.

Ukoliko sadržaj kapsule dođe u doticaj s kožom, odmah treba isprati područje sapunom i vodom i obavijestiti liječnika.

Preporučuje se izbjegavanje konzumacije grejpa za vrijeme primjene terapije bexarotonom zbog pojačanog djelovanja lijekova u krvotoku.⁹

Sestrinski postupci i intervencije pri liječenju retinoidima

Kod bolesnika indikaciju za liječenje i početnu dozu lijeka određuje liječnik prema težini bolesti, opsežnosti promjena te općem zdravstvenom stanju. Svakom bolesniku treba pristupiti na individualan način. Kod planiranja intervencija edukaciju treba prilagoditi bolesnikovim kognitivnim sposobnostima, socijalnoj i ekonomskoj situaciji. Potrebno je objasniti način i duljinu primjene terapije. Bolesnika treba upoznati s mogućim nuspojavama, načinu djelovanja lijeka i očekivanim rezultatima. Sestra će u skladu sa svojim kompetencijama educirati bolesnika. Po preporuci liječnika provjerit će prije početka i za vrijeme terapije svim bolesnicima vrijednosti serumskog kolesterola, serumskih triglicerida i jetrenih enzima (vrijednosti na prazan želudac).¹⁰ Retinoidi za sistemnu primjenu se uzimaju tijekom jela, jer se tako i do dva puta povisuje količina aktivne supstance u krvi.

Kod djece treba pažljivo motriti parametre rasta i koštanog razvoja.¹⁰

Pripravci s tazarotonom ne smiju se koristiti u trudnoći i za vrijeme dojenja zbog mogućeg teratogenog djelovanja na fetus. Liječenje sistemskim retinoidima treba početi drugog dana menstruacije, uz prethodno učinjen test na trudnoću koji mora biti negativan te dobiven informirani pristanak bolesnika ili roditelja kod maloljetnog djeteta. Potrebno je provoditi kontracepciju mjesec dana prije početka terapije te tijekom cijelog trajanja liječenja, te mjesec dana nakon završetka terapije izotretinoinom, a 3 godine nakon završetka terapije acitretinom. Test na trudnoću treba ponavljati mjesečno. Zabranjeno je davati krv tijekom navedenog razdoblja. Upoznati bolesnike kako se kod primjene acitretina može javiti suhoća usnica i ragade u uglovima usta, konjunktivitis te nepodnošenje kontaktnih leća.¹⁰

Zbog suhoće i povećane osjetljivosti kože preporučuje se izbjegavati tretmane koji mogu oštetiti kožu (npr. depilacija kože voskom, kemijski peeling, dermoabrazija) tijekom i do unutar godinu dana nakon završene terapije. Povremeno se mogu javiti glavobolje, noćni poremećaji vida te bol u mišićima, zglobovima i kostima, a također je moguć i pojačani gubitak kose, lomljivost noktiju i paronihija (nokti postaju tanki, lomljivi, mekani i mogu otpasti), no nakon prestanka terapije te nuspojave nestaju.¹⁰

U slučajevima oštećenja kože lijek treba primjenjivati s oprezom zbog moguće iritacije. Također je potrebno spriječiti da lijek dođe u kontakt s očima. Koža premazana pripravcima s tazarotonom ne bi smjela biti izložena UV zračenju (npr. sunčeva svjetlost, solarij) iako novije kliničke studije pokazuju sinergističko djelovanje UVB i PUVA terapije i tazarotena.¹⁰

Uz navedenu terapiju kod svih bolesnika važna je psihološka potpora obitelji, a ponekad je nužna suportivna psihoterapija uz moguću kombinaciju psihofarmaka, poglavito

antidepresiva za bolesnike s težim i dugotrajnijim anksioznim i depresivnim poremećajima udruženim s kožnim bolestima.¹¹

Zaključak

Kao i većina lijekova tako i retinoidi imaju svoju terapijsku i toksičnu dozu, no dokazano su djelotvorni pripravci kako za lokalnu tako i za sistemsku primjenu. Sistemska primjena retinoida primjenjuje se samo kod teških oblika bolesti kao što su eritrodermijska, pustulozna i artropatska psorijaza te nodulocistične akne kod kojih lokalna terapija nije bila djelotvorna. Stoga je potrebno odrediti pravu terapijsku dozu i duljinu primjene lijeka kod svakog bolesnika kako bi se postigao konačni cilj – poboljšanje bolesti bez ireverzibilnih nuspojava.

Odluka o sistemskoj terapiji retinoida veoma je složena i temelji se na težini bolesti, psihosocijalnim i ekonomskim čimbenicima. Bolesnicima s nodulocističnim aknama liječenje je neophodno, ne samo da bi se postigao prihvatljiv kozmetički izgled u aktivnom stadiju bolesti, nego i zbog sprječavanja nastajanja trajnih ožiljaka. Iako primjena retinoida može imati značajne toksičnosti, njihova adekvatna primjena može dramatično promijeniti živote pojedinaca s teškim bolestima kože.

U liječenju bolesnika medicinska sestra kao član tima, u skladu sa svojim kompetencijama, sudjeluje u značajnoj

mjeri, kako u području zdravstvene njege tako i kod primjene retinoida. Stoga sve sestrinske intervencije kao i sestrinski postupci moraju biti utemeljeni na znanju.

Literatura

1. Kneuzli S, Saurat JH, The Retinoids. U: Fitzpatrick TB, Freedberg JM, Eisen AZ, Wolff K, Frak-Austen K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Dermatology in general Medicine*. Chapter 257. Vol II. New York: McGraw-Hill; 2003:2409-13
2. Marinović B. Liječenje retinoidima u dermatologiji. U: Lipozečić J. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb:Naklada Zadro; 1999:37-9
3. Pašić A. Tazaroten–Nova mogućnost liječenja psorijaze. *Psoriasis* 2006;57-8:4-7
4. Zhang C, Duvic M. Retinoids: Therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003;16(4):322-30
5. Wakelin SH, Maibach HI. *Systemic drug treatment in dermatology*. London UK: Manson Publishing Ltd, 2002.
6. Holland C, Mak NT, Zimny-Armdt U, Schmid M, Meyer FT, Jungblut RP, Brüggenmann H. Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiology* 2010;10(230):1-11
7. Kunyetz RA. A Review of Systemic Retinoid Therapy for Acne and Related Conditions. *Skin Therapy Letter* 2004;9(3):1-8
8. Guenther LC. Optimizing Treatment with Topical Tazarotene. *American Journal of Clinical Dermatology* 2003;4(3):197-2
9. Bachelez H, Bagot M, Beylot-Barry M. et al. Algorithme thérapeutique des lymphomes T cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132(5):23-6
10. Zanolli MD, Feldman SR. *Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. New York UK: Taylor&Francis, 2000.
11. Buljan D, Vurnek Živković M. Psihologija u liječenju psihodermatoloških bolesnika U: Buljan D, Šitum M, Buljan M, Vurnek Živković M. *Psihodermatologija*. Zagreb:Naklada Slap; 2008:131-51



Posebna
akcija od
1. rujna do
31. prosinca
2010. godine

Skinite prašinu
sa svojih želja

Posebna ponuda kredita OTP banke za liječnike, medicinsko osoblje i stomatologe

Skinite prašinu sa svojih želja i ugovorite jedan od kredita OTP banke, uz posebne pogodnosti koje će vam povrat kredita učiniti lakšim. Status klijenta ostvarite naknadno!

Stambeni krediti:

- kamatna stopa od **5,89% (EKS 6,05%)** godišnje, promjenjiva
- mogućnost ugovaranja kredita **bez troška naknade**
- najpovoljniji omjer hipoteke od 1:1

Gotovinski krediti uz Cardif osiguranje:

- kamatna stopa od **7,99% (EKS 10,73%)**
- mogućnost ugovaranja kredita **bez troška naknade**
- osiguranje od nesposobnosti vraćanja kredita

Kredit za kupnju motornih vozila uz Cardif osiguranje:

- kamatna stopa **7,49% (EKS 11,05%)**
- mogućnost ugovaranja kredita **bez troška naknade**
- osiguranje od nesposobnosti vraćanja kredita
- bez jamaca i bez prijenosa prava vlasništva na vozilo do 15.000 eura

www.otpbanka.hr
062 201 555

otpbanka
Obostrano povjerenje

Kredit OTP banke za liječnike,
medicinsko osoblje i stomatologe