

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-78-82

УДК 616.517-085:615.262

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

А.И. БАЕВ, И.Ш. ДОРОФЕЕВА, З.И. АШУЕВА

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан



Баев А.И.

Псориаз – хроническое рецидивирующее кожное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Распространенность этого заболевания составляет 1-3%, а общее число больных превышает более 200 миллионов человек.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения метотрексата в терапии среднетяжелых форм псориаза.

Материал и методы. В работе описываются результаты обследования 17 больных распространенным вульгарным псориазом (мужчин – 11, женщин – 6) в возрасте от 30-58 лет, наблюдавшихся в клинике Научно-исследовательского кожно-венерологического института. Все пациенты получали метотрексат для подкожного введения в предварительно заполненных шприцах (производитель – компания «Медак ГмбХ», Германия), зарегистрированный под коммерческим названием Методжект®. Метотрексат первоначально назначался в дозе 15 мг подкожно, 1 раз в неделю. У лиц, которые не достигали PASI 50 через 12 недель от начала терапии, дозу увеличивали до 22,5 мг. Для оценки эффективности терапии использовались изменения индексов PASI и DLQI в процессе лечения. Продолжительность терапевтического воздействия длилась в течение 26 недель.

Результаты и обсуждение. Результаты PASI на 26-й неделе исследования были следующими: достижение индекса PASI 50 наблюдалось у 7 (41,2%) больных псориазом. Ответ PASI, равный 75, отмечался у 10 (58,8%) пациентов и PASI 90 – у 4 (23,5%).

Снижение индекса DLQI до значений ≤ 5 , отметили на 12-й неделе у 10 (58,9%) больных псориазом. Значение индекса DLQI ≤ 5 на 26-й неделе терапии было зарегистрировано у 9 (53,0%) пациентов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительном подкожном применении метотрексата у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом терапевтический эффект развивается в ранние сроки, остается стабильным в течение 26 недель и сопровождается уменьшением неблагоприятного влияния дерматоза на качество жизни больных.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, эффективность, безопасность терапии.

Для цитирования: Баев А.И., Дорофеева И.Ш., Ашуева З.И. Опыт применения метотрексата в терапии среднетяжелых форм псориаза // Медицина (Алматы). – 2018. - №11 (197). – С. 78-82

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ПСОРИАЗДЫҢ ОРТАША-АУЫР ФОРМАЛАРЫ ТЕРАПИЯСЫНДА МЕТОТРЕКСАТТЫ ПАЙДАЛАНУ ТӘЖІРІБЕСІ

А.И. БАЕВ, И.Ш. ДОРОФЕЕВА, З.И. АШУЕВА

ҚР ДМ Тері-венерологиялық ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Псориаз – генетикалық факторлардың дамуында доминантты мәні бар мультифакториалды табиғаттағы созылмалы қайталана беретін тері ауруы. Осы аурудың таралуы 1-3% құрайды, науқастардың жалпы саны 200 миллионнан асады.

Зерттеудің мақсаты. Псориаздың орта-ауыр түрінің терапиясында метотрексатты қабылдаудың тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу.

Материал және әдістері. Жұмыста ғылыми-зерттеу тері-венерологиялық институты клиникасында қаралып жүрген 30-58 жас аралығында таралған қарапайым теңге қотыры бар (ер – 11, әйел – 6) 17 науқасты тексеру нәтижелері сипатталады. Барлық пациенттер алдын ала шприцке толтырылған Методжект® коммерциялық атауымен тіркелген (өндіруші – «Медак ГмбХ» компаниясы, Германия) дәріні тері астына егу үшін метотрексат алды. Метотрексат бастапқыда тері астына 15 мг мөлшерде тағайындалды, аптасына 1 рет. PASI 50 жетпеген тұлғалар терапия басталғаннан 12 аптадан кейін мөлшерді 22,5 мг мөлшерге дейін арттырды. Терапияның тиімділігін бағалау үшін емдеу процесінде PASI және DLQI индекстерін өзгерту қолданылды. Терапиялық әсер етуінің ұзақтығы 26 апта бойы жалғасты.

Нәтижелері және талқылауы. PASI нәтижелері зерттеудің 26 аптасында келесідей болды: PASI 50 индекстің жетістігі псориазбен ауырған 7 (41,2%) науқаста байқалды. PASI жауабы 75 тең болды, 10 (58,8%) және PASI 90 – 4 (23,5%) пациентте тіркелді.

DLQI индексі ≤ 5 белгіге дейін төмендеуі псориазбен ауырған 10 (58,9%) науқаста 12 аптада белгілі болды. DLQI ≤ 5 индексінің мәні 26-аптада терапия 9 (53,0%) пациентте тіркелген болатын.

Қорытынды. Алынған нәтижелер орташа ауыр және ауыр псориазбен ауырған науқастарда метотрексатты ұзақ тері асты қабылдау барысында терапиялық тиімділіктің ерте дамидынын

Контакты: Баев Асылжан Исаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РК, г. Алматы, ул. Манаса, 65, индекс 050000. E-mail: baev70@mail.ru

Contacts: Asylzhan I Baev, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Institute of Skin and Venereal Diseases of the Ministry of Health of the RK, Almaty c., Manasa str., 65, index 050000. E-mail: baev70@mail.ru

Поступила 17.09.2018

және 26 апта бойы тұрақты болып қалатынын, науқастардың өмірінің сапасына дерматоздың жағымсыз әсерінің азаятынын растайды.

Негізгі сөздер: псориаз, метотрексат, тиімділік, қауіпсіздік.

SUMMARY

EXPERIENCE IN APPLICATION OF METHOTREXAT IN THE TREATMENT OF MEDIUM-HEAVY FORMS OF PSORIASIS

AI BAYEV, IS DOROFEEVA, ZI ASHUYEVA

Research Institute of Dermatology and Venerology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Psoriasis is a chronic recurrent skin disease of the complex origin with a dominant genetic predisposition. The prevalence of psoriasis ranges between 1-3%, and total number of patients worldwide exceeds 200 million people.

Objectives. To study efficacy and safety of methotrexate in treatment of moderate to severe psoriasis.

Material and methods. We analysed treatment outcomes from 17 patients with generalised plaque psoriasis (11 male patients and 6 female patients) of the age between 30 and 58 years old who attended the clinic of Research Institute of Dermatology and Venerology. All patients were treated with subcutaneous methotrexate in prefilled syringes (Metoject®, medac GmbH, Germany). The starting dose of methotrexate was 15 mg per week. If the patients did not reach PASI 50 by the end of week 12, the dose was increased up to 22.5 mg. The efficacy of treatment was assessed by using indexes PASI and DLQI. The duration of treatment was 26 weeks.

Results and discussion. After 26 weeks of treatment 7 patients (41.2%) with plaque psoriasis reached PASI 50, 10 patients (58.8%) achieved PASI 75 and 4 patients (23.5%) improved with PASI 90. Decrease of DLQI index till 5 or less was found in 20 patients (58.9%) after 12 weeks of treatment. DLQI was equal or less than 5 after 26 weeks of treatment in 9 (53.0%) patients.

Conclusions. Our study allows us to conclude that the long lasting treatment with subcutaneous methotrexate of patients with moderate to severe psoriasis resulted in good early response that remained stable by the end of the week 26 that in turn improved quality of life of the patients due to decrease of the negative influence of psoriatic dermatosis.

Keywords: psoriasis, methotrexate, efficacy, safety.

For reference: Bayev AI, Dorofeeva IS, Ashuyeva ZI. Experience in application of methotrexat in the treatment of medium-heavy forms of psoriasis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;11(197): 78-82 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-78-82

Псориаз – хронически-рецидивирующий, эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся эпидермальной гиперплазией с нарушением кератинизации, воспалительно-клеточными инфильтратами в дерме и эпидермисе на фоне иммунологических реакций и развитием коморбидных состояний. Распространенность этого заболевания в общей популяции средних широт составляет в среднем 1-3%, а общее число больных превышает более 200 миллионов человек [1, 2, 3]. Ежегодно в мире регистрируется около 260 000 новых случаев псориаза. Однако подлинная заболеваемость псориазом не установлена вплоть до настоящего времени, а сведения о его популяционной частоте неоднозначны в различных регионах мира [1, 2, 3].

В структуре дерматозов в Республике Казахстан (РК) псориаз занимает третье место, уступая лидерство экземе и ассоциированными с этим недугом аллергическими заболеваниями кожи, и микозам стоп [4]. Псориаз в РК характеризуется длительным, непрерывно-рецидивирующим течением, регистрацией тяжелых форм псориаза в большинстве регионов Республики Казахстан [5]. Распространенность заболеваемости псориазом в 2017 году в Республике Казахстан составила 6209 (34,5 на 100 тыс. населения) случаев.

Несмотря на многолетний опыт применения метотрексата, он до сих пор остается одним из основных препаратов

выбора в терапии псориаза. В терапии псориаза и псориатического артрита метотрексат применяется как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами [6, 7, 8]. При этом назначение метотрексата не зависит от площади пораженных участков тела; он может применяться и у пациентов с локализованными тяжелыми формами псориаза, приводящими к снижению физической активности (поражение кожи ладоней, подошв, в/ч головы). Еще одним обоснованием для назначения метотрексата является отсутствие эффекта от применения топических лекарственных препаратов или фототерапии. Следует особо отметить, что метотрексат был одобрен для лечения псориаза без каких-либо двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, проведение которых в настоящее время является обязательным при получении одобрения со стороны FDA.

Учитывая изложенное, целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения метотрексата в терапии среднетяжелых форм псориаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе описываются результаты обследования 17 больных распространенным вульгарным псориазом, наблюдавшихся в клинике Научно-исследовательского кожно-венерологического института за период январь 2017 г. – август 2017 г. Из их числа мужчин было 11 (64,7%), женщин – 6 (35,3%).

Все больные подписывали информированное добровольное согласие на проведение медицинского вмешательства. Была разработана унифицированная амбулаторная карта пациента, в которой регистрировались следующие данные: возраст, пол, адрес, наличие/отсутствие аллергии, перенесенные заболевания, в том числе инфекционные, наследственная предрасположенность к псориазу, хроническая патология внутренних органов; клинические данные течения и развития псориаза. Было проведено детальное изучение истории возникновения и развития заболевания в каждом конкретном случае с учетом возраста, появления первых признаков заболевания, длительности, локализации псориазических высыпаний, частоты обострений, зависимость тяжести псориаза от различных факторов, а также данные клинических исследований.

В выборку включались пациенты обоего пола, отвечающие критериям отбора. Критериями участия в исследованиях были: возраст от 18 лет до 65 лет, доказанный вульгарный бляшечный псориаз в течение последних 6 месяцев, соответствующие исходные индексы PASI (PASI – Psoriatic Area and Severity index - индекс площади и тяжести псориаза) [9] 15,0 балла и более, кандидаты на фототерапию или системную терапию.

Основными критериями, исключающими возможность участия пациента в исследовании, были: недавно перенесенные серьезные системные или местные инфекционные заболевания, тяжелые поражения печени, почечная недостаточность, беременность и кормление грудью, злоупотребление алкоголем, иммунодефициты, нарушения функционирования костного мозга/изменения со стороны крови, наличие злокачественного образования, неконтролируемый сахарный диабет. Кроме того, из исследования были исключены пациенты, ранее получавшие лечение метотрексатом, а также пациенты с выраженным псориазическим артритом.

У всех пациенток, больных псориазом, репродуктивного возраста до начала терапии было проведено тестирование на беременность, и были даны рекомендации о необходимости соблюдения контрацепции во время терапии и до первого менструального цикла после окончания терапии метотрексатом.

Для определения качества жизни больных псориазом были выданы анкеты о влиянии терапии на Дерматологический Индекс Качества Жизни (DLQI - Dermatology Life Quality Index) [10], составленные из 10 вопросов, для охвата соответствующих идентифицированных проблем. Минимальное значение опросника равно 0 (псориаз не влияет на качество жизни), максимальное - 30 баллам (влияет очень сильно). Чем больше баллов, тем более выраженное влияние оказывает дерматоз на качество жизни.

Для оценки эффективности терапии использовались изменения индексов PASI и DLQI в процессе лечения.

Для мониторинга безопасности применения препарата программа исследования включала проведение следующих тестов: подсчет форменных элементов в периферической крови и количество тромбоцитов (ОАК); оценка функциональной активности почек (сывороточный креатинин,

мочевина крови, клиренс креатинина); исследование функции печени (определение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрации общего билирубина, глюкозы, общего белка сыворотки крови).

ОАК исследовали 1 раз в 2 недели в течение первых четырех недель, а затем – один раз в 4 недели. Биохимические анализы крови исследовали 1 раз в 4 недели.

В нашем исследовании использовали метотрексат для подкожного введения в предварительно заполненных шприцах (производитель - компания «Медак ГмбХ», Германия), зарегистрированный под коммерческим названием Методжек®. Выбор лекарственного средства и способа его введения в организм был обусловлен низким риском случайной передозировки и более высоким содержанием активного метаболита метотрексата (полиглутаминированной формы) при его парентеральном введении.

В соответствии с протоколом исследования метотрексат первоначально назначался в дозе 15 мг подкожно, используя для введения предварительно заправленный шприц, 1 раз в неделю. У лиц, которые не достигали PASI 50 через 12 недель от начала терапии, дозу увеличивали до 22,5 мг. Продолжительность терапевтического воздействия продолжалась в течение 26 недель.

В соответствии с протоколом исследования все участники, получавшие метотрексат, через 24 ч после его подкожного введения принимали внутрь 5 мг фолиевой кислоты однократно.

Системные антигистаминные препараты были разрешены только в первые 10 дней от начала терапии с применением метотрексата. Активная сопутствующая топическая терапия в форме смягчающих средств проводилась топическими глюкокортикостероидами на мазевой основе.

Статистические методы обработки полученных результатов включали вычисление выборочного среднего (X), выборочного стандартного отклонения (s).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследуемых лиц колебался от 30 до 58 лет. Средний возраст больных псориазом составил 43,8±9,2 года. В таблице 1 представлены основные показатели, характеризующие представленную выборку.

Таблица 1 – Характеристика больных вульгарным псориазом (n = 17)

Показатель	X ± s
Возраст	37,4 ± 10,4 года
Пол	
мужчины	11 (64,7%)
женщины	6 (35,3%)
Возраст начала заболевания	23,4 ± 6,4 года
Длительность заболевания	20,4 ± 6,6 года
PASI	20,2 ± 3,3 балла
DLQI	12,9 ± 3,5 балла

Как видно из таблицы 1, возраст начала заболевания составил 23,4±6,4 года, а длительность заболевания – 20,4±6,6 года. PASI при поступлении – 20,2±3,3 балла. DLQI при поступлении составил 19,5±3,9 балла. При этом сильное влияние псориаза на качество жизни отражалось

в параметрах: симптомы и чувства, лечение. Все больные утверждали, что лечение псориаза у них всегда ассоциируется с приемом большого количества медикаментозных средств, с нарушениями их быта и привычек.

У 10 (58,8%) больных стадия псориаза была прогрессирующей. У большинства больных отмечалось торпидное течение дерматоза (табл. 2).

Таблица 2 – Течение псориаза у больных псориазом

Количество рецидивов за 1 год	Абс. (%)
1 раз в год	3 (17,7%)
1-2 раза в год	9 (53,0%)
3-4 раза в год	5 (29,3%)

Количество рецидивов 1 раз в год отмечалась у 3 (17,7%) больных псориазом; 1-2 раза в год – у 9 (53,0%); 3-4 раза в год – у 5 (29,3%).

Семейный характер (первая линия родства) наследования псориаза выявлен у 2 (11,8%) пациентов; наличие нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом (сахарный диабет, артериальная гипертензия) выявлено у 3 (17,7%) больных псориазом.

Предыдущее лечение у 13 (76,5%) пациентов было с применением традиционных системных средств; у 4 (23,5%) – сочетание традиционных системных средств с селективной фототерапией.

В таблице 3 приведены результаты оценки PASI в динамике терапии метотрексатом. После 12 недель лечения ответ PASI, равный 50, был достигнут у 9 (52,9%) пациентов. PASI 75 был достигнут у 5 (29,4%) пациентов и PASI 90 – у 2 (11,8%). При этом у 3 (17,6%) больных среднетяжелыми формами псориаза PASI 75 был достигнут уже на 8-й неделе терапии метотрексатом. У троих (17,6%) больных среднетяжелыми формами псориаза ответ PASI был менее 50 баллов. Указанным больным доза метотрексата была увеличена до 22,5 мг.

Результаты PASI на 26-й неделе исследования (табл. 3) были следующими: достижение индекса PASI 50 наблюдалось у 7 (41,2%) больных псориазом. При этом у двоих из троих больных псориазом, которым была увеличена доза метотрексата до 22,5 мг, на 26-й неделе ответ PASI достигал 75 баллов и у одного – PASI >50 баллов. Ответ PASI, равный 75, отмечался у 10 (58,8%) пациентов и PASI 90 – у 4 (23,5%).

Таблица 3 – Оценка PASI в динамике терапии

Показатель	12 неделя	26 неделя
Ответ PASI < 50	3 (17,6%)	0 (0,0%)
Ответ PASI 50	9 (52,9%)	7 (41,2%)
Ответ PASI 75	5 (29,4%)	10 (58,8%)
Ответ PASI 90	2 (11,8%)	4 (23,5%)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the anagement of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics // J. Am. Acad Dermatol. – 2008. – Vol. 58. – P. 851-864

Снижение индекса DLQI до значений ≤ 5 , что соответствовало слабому влиянию заболевания на качество жизни, отметили на 12-й неделе у 10 (58,9%) больных псориазом. Значение индекса DLQI ≤ 5 на 26-й неделе терапии было зарегистрировано у 9 (53,0%) пациентов.

Обследование пациентов на предмет системных побочных эффектов показало, что среди нежелательных явлений

при длительном применении метотрексата у больных псориазом встречались: различные инфекции – у 10 (58,8%); гастроинтестинальные нарушения – у 5 (29,4%). В структуре нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта преобладали диспепсические расстройства у 4 (23,5%) пациентов; диарея,

боль в животе и эрозивные дефекты в полости рта наблюдались в 5,9% случаев.

Мониторинг биохимических показателей сыворотки крови показал 2-кратное транзиторное повышение уровня печеночных ферментов у 2 (11,8%) пациентов.

Мониторинг форменных элементов в периферической крови показал, что только у одного (5,9%) пациента отмечалась лейкопения. При этом лейкопения протекала легко и носила транзиторный характер.

ВЫВОДЫ

Таким образом, как показывают результаты проведенного лечения, при длительном подкожном применении метотрексата у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом терапевтический эффект развивается в ранние сроки, остается стабильным в течение 26 недель и сопровождается уменьшением неблагоприятного влияния дерматоза на качество жизни больных.

Полученные данные свидетельствуют о приемлемой безопасности долгосрочного применения метотрексата для подкожного введения у пациентов, страдающих среднетяжелым или тяжелым псориазом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1 Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the anagement of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J. Am. Acad Dermatol. 2008;58:851-64

2 Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. и др. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 727 с.

3 Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Мордовцев В.Н. и др. Клиническая дерматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 212-233

4 Индикаторы дерматовенерологической помощи Республики Казахстан. Статистический ежегодник. – Алматы, 2017. – С. 53 с.

5 Альменова Л.Т., Бейсебаева У.Т. и др. Особенности клинического течения и развития псориаза на современном этапе. Scientific research - 2017 Proceedings of articles the III International scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary. - Moscow, 2017. – С. - 30-46

6 Montaudie H., Sbidian E., Paul C. et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 12-18

7 Dogra S., Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future // *J. Clin Exp Dermatol.* – 2013. – Vol. 38(6). – P. 573-588

8 Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 158(3). – P. 558-566

9 Fredriksson T., Petterson U. Severe Psoriasis - Oral Therapy with a New Retinoid // *J. Dermatologica.* – 1978. – Vol. 157(4). – P. 238-244

10 Levis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use // *British Journal of Dermatology.* – 1995. – Vol. 132. – P. 942-949

2 Katsambas AD, Lotti TM, et al. *Evropeyskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh bolezney* [European guidelines for the treatment of dermatological diseases]. Moscow: Medpress-Inform; 2008. P. 727

3 Skripkin YuK, Butov YuS, Mordovtsev VN, et al. *Klinicheskaya dermtologiya* [Clinical dermatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. P. 212-233

4 *Indikatoriy dermatovenerologicheskoy pomoshchi Respubliki Kazakhstan. Statisticheskiy ezhegodnik* [Indicators of dermatovenerological assistance of the Republic of Kazakhstan. Statistical Yearbook]. Almaty; 2017. P. 53

5 Almenova LT, Beisebayeva UT, et al. *Osobennosti klinicheskogo techeniya i razvitiya psoriaza na so-vremennom etape* [Features of the clinical course and development of psoriasis at the present stage]. Scientific research - 2017 Proceedings of articles the III International scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary. Russia, Moscow; 2017. P. 30-46

6 Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(2):12-8

7 Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *J. Clin Exp Dermatol.* 2013;38(6):573-88

8 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.* 2008;158(3):558-66

9 Fredriksson T, Petterson U. Severe Psoriasis - Oral Therapy with a New Retinoid. *J. Dermatologica.* 1978;157(4):238-44

10 Levis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *British Journal of Dermatology.* 1995;132:942-9