

16. Antidotes

(เฉพาะ silibinin)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
1	Silibinin	Sterile susp	ชะลอการนำยา silibinin เข้าตับที่ <i>เหตุผล</i> เนื่องจากข้อมูลทางวิชาการยังไม่ชัดเจนในด้านประสิทธิผล และความคุ้มค่า

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

ข้อมูลทั่วไป AASLD Position paper⁽¹⁾ แนะนำแนวทางการรักษาตับวายเฉียบพลัน โดยหนึ่งในสาเหตุของการเกิดตับวายเฉียบพลัน ได้แก่ พิษจากเห็ดซึ่งโดยทั่วไปเป็นเห็ดในตระกูล *Amanita phalloides* สำหรับวิธีการรักษาประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคอง โดยการล้างท้อง ให้ activated charcoal และ fluid resuscitation สำหรับยาแก้พิษที่ใช้ ได้แก่ penicillin G และ silibinin ซึ่งเป็นที่ยอมรับแม้ว่าไม่มีการทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมมารับรอง ประสิทธิภาพก็ตาม นอกจากนั้นมีรายงานบางฉบับไม่พบประโยชน์จากการให้ penicillin G และโดยทั่วไปมีรายงานว่า silibinin ประสบความสำเร็จในการรักษามากกว่า penicillin G แม้ว่าในสหรัฐอเมริกาใช้ penicillin G มากกว่าก็ตาม

โดยสรุปแล้ว ข้อเสนอแนะในการรักษาผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันที่ทราบหรือสงสัยว่าเกิดจากเห็ดพิษ ให้พิจารณาใช้ penicillin G + silibinin (Recommendation class: III)

ด้านประสิทธิผล Silibinin มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกค่อนข้างจำกัดในการรับรองประสิทธิผลของการรักษาพิษ เนื่องจากเห็ด *Amanita phalloides* โดยมีหลักฐานที่มีคุณภาพสูงสุดคือ retrospective study^(2, 3) (level of evidence: B) สำหรับหลักฐานส่วนใหญ่มักเป็น case reports⁽⁴⁻⁶⁾ (level of evidence: C) ที่บ่งชี้ว่า silibinin มีประสิทธิผลในการรักษาพิษจากเห็ดดังกล่าว โดยทำให้อัตราการเสียชีวิตและการผ่าตัดเปลี่ยนตับลดลง⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังในการแปลผลการศึกษาทางคลินิก เนื่องจากการรักษาพิษจากเห็ดดังกล่าวมักให้ silibinin ร่วมกับยาอื่นๆ และยังมีการประเมินในผู้ป่วยจำนวนน้อยราย^(8, 9) ทั้งนี้ ข้อจำกัดของคุณภาพหลักฐานส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะการได้รับพิษจากเห็ดเป็นกรณีฉุกเฉินซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน และไม่เหมาะสมที่จะทำการศึกษาแบบ randomized controlled clinical trial

ด้านความปลอดภัย อาจมีการแพ้ส่วนประกอบในผู้ป่วยบางราย แต่โดยทั่วไปไม่พบผลข้างเคียง

รายการยาในต่างประเทศ มีข้อมูลอยู่ในรายละเอียดการให้ยาสมุนไพรขององค์การอนามัยโลก⁽⁶⁾ และได้รับการขึ้นทะเบียนในหมวดยาสมุนไพรสำหรับใช้ในมนุษย์โดยสหภาพยุโรป⁽¹⁰⁾

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

บริษัท Rottapharm (Thailand) ได้มีจดหมายเรียนผู้อำนวยการกองควบคุมยา ที่ 6861 วันที่ 30 มิถุนายน 2553 เรื่อง “ขอรับการพิจารณาเพื่อจัดยา Legalon® SIL (Intravenous milk thistle silybinin extract) เป็นยากำพรั้า” โดยมีเหตุผลสำคัญคือ ปัจจุบันยังไม่มี antidote เฉพาะในการแก้พิษจากเห็ดในตระกูล *Amanita phalloides* ซึ่งทำให้เกิดพิษต่อตับและเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ รวมทั้งได้แนบเอกสารหลักฐานข้อมูลด้านวิชาการมาด้วย

- ประเด็นในการพิจารณา

ยานี้สมควรจัดเป็นยากำพรั้าหรือไม่ โดยพิจารณาจากคุณสมบัติของยากำพรั้า

- เกณฑ์การพิจารณาที่เกี่ยวข้อง

ยาที่สมควรมีคุณสมบัติเป็นยากำพรั้า ได้แก่ ยาที่มีคุณสมบัติในข้อที่ 1 และ 5 และข้อใดข้อหนึ่งในข้อที่ 2-4

- ✓ 1) มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา บำบัด ป้องกัน หรือรักษาโรค
- ✓ 2) เป็นโรคที่พบได้น้อย
- ✓ 3) เป็นโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรงหรือทำให้เกิดทุพพลภาพอย่างต่อเนื่อง
- 4) เป็นยาที่มีอัตราการใช้ต่ำโดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้
- ✓ 5) มีปัญหาการขาดแคลน
- ✓ มีทางเลือกการรักษาด้วยวิธีอื่นหรือด้วยยาอื่น เช่น benzylpenicillin, N-acetylcysteine เป็นต้น

ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้จัดทำข้อมูลเพื่อประกอบการพิจารณาทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ของการใช้ silybinin ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากเห็ด โดยสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลในต่างประเทศ เช่น องค์การอนามัยโลก บัญชียาในต่างประเทศ (ออสเตรเลีย สก๊อตแลนด์) European Medicine Agency, Micromedex, AHFS, BNF, Uptodate, NICE guidance, Pubmed, Cochrane, BMJ clinical evidence, และ NHS evidence

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

3.1.1 ข้อมูลจาก uptodate online 18.3⁽¹¹⁾

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.1.2 ข้อมูลจาก NICE guidance⁽¹²⁾

ไม่พบข้อมูล

3.1.3 ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 17 มกราคม 2554 ด้วยคำสำคัญ

 "silybin "[Substance Name] AND "Practice Guideline "[Publication Type]

➔ No result

3.2 ข้อมูลจาก drug monographs

3.2.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2010

Drugdex® evaluation⁽¹³⁾ ไม่พบข้อมูล


Martindale the complete drug references⁽²⁾

มีรายงานว่า silibinin และ silymarin มีประสิทธิผลในการรักษาพิษจากเห็ด *Amanita phalloides*

MILK THISTLE...

- SILIBININ
- Physical And Pharmaceutical Properties
 - Name Status: rINN
 - Synonyms: Silibinina; Silibinine; Silibininum; Silybin; Silybum Substance E(6); Silybinina.
 - Chemical Name: 3,5,7-Trihydroxy-2-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxan-6-yl]-4-chromanone.
 - Molecular Formula: C(25)H(22)O(10)
 - Molecular Weight: 482.4
 - CAS Registry: 22888-70-6.
 - Notes and Warnings: NOTE. The name silymarin has been used for both a mixture of silibinin, silicristin, and silidianin, and for silibinin alone.
- Proprietary Names
 - Legalon
- Multi-Ingredient Preparations
 - Livercare
 - Profile
 - Milk thistle (*Silybum marianum*; *Carduus marianus*) is used in herbal medicine, mainly for gastrointestinal and hepatobiliary disorders. The fruit contains the active principle silymarin, a mixture of flavonolignans including the isomers silibinin, silicristin, and silidianin, of which silibinin is the major component. Silymarin is claimed to be a free radical scavenger and to have hepatoprotectant properties; it has been used in various liver disorders, as well as to prevent hepatotoxicity associated with poisoning. In Amanita phalloides poisoning (Ref.) both silymarin and silibinin (as the disodium dihemisuccinate salt) have been used.
 - Milk thistle is usually given as a standardised extract containing mainly silymarin, although the herb and fruit have also been used; the strength of the extract is expressed in terms of silymarin or silibinin, although the exact equivalence is not always clear. It is usually given orally since silymarin is poorly water-soluble and therefore unsuitable for intravenous use. A typical oral dose of up to 140mg of silymarin two or three times daily has been suggested for hepatic disorders. Disodium silibinin dihemisuccinate is water-soluble and is given intravenously; the usual dose in Amanita phalloides poisoning is equivalent to silibinin 20mg/kg daily, given by intravenous infusion in 4 divided doses.
 - References.
 - 1. Saller R, et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15: 9-20. (PubMed id:18334810)
 - 2. Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett* 2008; 269: 352-62. (PubMed id:18472213)
 - 3. Wu J-W, et al. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol* 2009; 121: 185-93. (PubMed id:19041708)
- Amanita poisoning.
 - Silymarin and silibinin have been found to be effective in preventing hepatotoxicity after amanita poisoning. (1-3)
 - 1. Lorenz D. *Über die anwendung von silibinin bei der knollenblatterpilzvergiftung.* *Dtsch Arzt* 1982; 79: 43-5.

2. Hruby K, et al. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. Hum Toxicol 1983; 2: 183-90. (PubMed id:6862461)
3. Enjalbert F, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 715-57. (PubMed id:12475187)

 AltMedDex Points® System⁽¹⁴⁾ มีรายงานว่า milk thistle ซึ่งมีสารสำคัญ silymarin สามารถใช้แก้พิษจากเห็ดได้ โดยให้ทางปากหรือหยดเข้าหลอดเลือด 33 mg/kg/day

MILK THISTLE

- **Class**
 - ◆ hepatoprotectant, antioxidant
- **[Dosage, Adult \(usual\)](#)**
 - ◆ HEPATOPROTECTION, oral, extract: 420 milligrams daily of extract standardized to 70% to 80% silymarin, divided into 3 doses for 6 to 8 weeks, then a maintenance dose of 280 milligrams daily
 - ◆ MUSHROOM POISONING, oral or infusion: 33 milligrams per kilogram body weight per day
- **Administration**
 - ◆ oral, intravenous
- **How Supplied**
 - ◆ tablet, capsule, tincture, intravenous solution
- **[Indications](#)**
 - ◆ alcohol intoxication, acute (ineffective)
 - ◆ antioxidant
 - ◆ cancer (animal data)
 - ◆ diabetes (inconclusive data)
 - ◆ edema (animal data)
 - ◆ hepatitis
 - ◆ hepatoprotectant (inconclusive data)
 - ◆ hepatotoxicity (inconclusive data)
 - ◆ immunostimulant (animal and in vitro data)
 - ◆ intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) (ineffective)
 - ◆ lipid composition
 - ◆ liver disease
 - ◆ mushroom poisoning
 - ◆ radiation protection (animal data)
 - ◆ ulcers (animal data)
 - ◆ vascular effects (animal data)
- **[Contraindications](#)**
 - ◆ hypersensitivity to Milk Thistle or any of its components
- **[Adverse Effects](#)**
 - ◆ nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, sweating, weakness, collapse (one case report)
 - ◆ urticaria (one case report)
- **[Drug Interactions](#)**
 - ◆ metronidazole
- **[Pregnancy](#)**
 - ◆ milk thistle has been used safely in pregnancy for up to three weeks
- **[Lactation](#)**
 - ◆ scientific evidence for the safe use of milk thistle during lactation is not available

มีรายงานว่า silibinin มีฤทธิ์ในการต้านพิษ amatoxin โดยยืนยันได้จากการศึกษาทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพดังกล่าว ยากที่จะประเมินให้แน่ชัด เนื่องจากการมีการใช้ควบคู่ไปกับการรักษาด้วยยาอื่นๆ อีก ผลลัพธ์ในการรักษามักออกมาในเชิงบวกกรณีที่ใช้รักษาพิษจากเห็ด

สำหรับอัตราการเสียชีวิตจากเห็ดพิษดังกล่าวโดยทั่วไปอาจสูงถึง 40 – 50%

SILYMARIN

1.7 USES/FORMS/SOURCES

A) FORMS

1) **Silibinin** is not available as a licensed drug in the US. It is widely available, under a variety of trade names, in Europe and South America. **Silibinin** (silybin) ampules for intravenous use are available in Europe under the trade name Legalon(R)SIL (Madaus AG, Germany). In the US, milk thistle extracts, tablets, capsules or tincture containing 70% to 80% silymarin, are available as commercial preparations (Thisilyn (Nature's Way)) (Anon, 1997).

a) An open-label, multicenter, clinical trial (start date: November 2009; anticipated end date December, 2012), sponsored by Madaus Inc, (a division of Madaus GmbH, Cologne, Germany), is evaluating the safety and efficacy of intravenous **silibinin** (Legalon(R) SIL) for treating patients with amatoxin mushroom poisoning diagnosed by history, GI symptoms, elevated liver enzymes, and/or diagnostic assay. Patients will be treated with 5 mg/kg loading dose of **silibinin** followed by 20 mg/kg/day via continuous infusion. Treatment will be discontinued when coagulopathy has resolved, and when liver enzyme concentrations have significantly improved. Patients will be monitored for 7 to 14 days after the end of **silibinin** therapy with follow up lab studies. For more information on this clinical trial, check the following website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00915681> (Madaus Inc., 2009).

b) To obtain **silibinin**, a 24-hour hotline is available for physicians: 866-520-4412 (Madaus Inc., 2009).

2) TEA - Silymarin is poorly soluble in water; thus it is generally less effective when water is used for extraction and administrations. A tea of Milk thistle would likely be less effective (Grauds, 1996).

B) USES

1) FOOD USES - In Europe, the de-spined leaves were used in fresh salads and as a spinach substitute. The peeled and soaked young stalks were eaten like asparagus. In addition, the flower-heads were eaten like those of the artichoke. Milk thistle seeds (fruit) were used as a coffee substitute (Anon, 1997; Awang, 1993).

2) INTRAVENOUS - Milk thistle (Silymarin) has been used as a supportive treatment for phalloides mushroom poisoning (Hruby et al, 1983).

a) Actual absorption of silymarin from the gastrointestinal tract is thought to be about 23% to 47%. Silymarin is best administered parenterally for maximum absorption (Anon, 1997; Tyler, 1994).

3) ORAL - Milk thistle (silymarin) has been used as a hepatoprotectant and as a supportive treatment of toxic liver damage by chemicals. In addition, it has been used to treat Amanita phalloides mushroom poisoning, jaundice, chronic inflammatory liver diseases, hepatic cirrhosis, hepatitis and fatty infiltration by alcohol and industrial chemical, loss of appetite, dyspeptic and gallbladder complaints, hangover, diseases of the spleen, prostate cancer, pleurisy, malaria, depression, uterine complaints, stimulating breast milk flow, and stimulating menstrual flow (Arteel et al, 2003; Flora et al, 1998; Anon, 1997; Leng-Peschlow, 1996).

4) AMANITA PHALLOIDES MUSHROOM POISONING: The hepatoprotective and antagonist effects of **silibinin** against amatoxins have been confirmed in experimental models. **Silibinin** is thought to inhibit the penetration of the amatoxins into liver cells (Jahn et al, 1980; Faulstich et al, 1980a; Floersheim, 1987). The efficacy of **silibinin** is difficult to evaluate because it is often combined with other therapies, such as penicillin, ascorbic acid, and hemodialysis(Lheureux et al, 1992), however the results appear to be positive in the treatment of mushroom poisoning.

a) In a study of 60 patients with severe Amanita mushroom poisoning who were given 20 milligrams/kilogram of silybin (syn. **silibinin**) intravenously, no patients died.(Vogel, 1981). Death rates for this type of mushroom poisoning vary widely but may reach up to 40% or 50%.

b) Hruby et al (Hruby et al, 1983) reported on a total of 18 cases of poisoning by Amanita phalloides that were treated by combined chemotherapy. After attempted primary elimination, all patients received **silibinin** (16 intravenously, 2 orally). All patients survived except one, who received a massive dose of toxin with suicidal intent. Using severe liver damage as a marker, **silibinin** given within 48 hours of mushroom ingestion appeared to be an effective prophylactic measure. The earlier the **silibinin** was given, the more benign the subsequent clinical course of mushroom poisoning. A dose of 20 to 50

milligrams/kg/day, given within the first 48 hours, may have helped prevent severe liver damage (Hruby et al, 1983; Hruby et al, 1983a).

c) Silymarin (syn. silibinin) and high-dose penicillin G were used to treat a 7-year-old girl with severe Amanita phalloides poisoning (prothrombin-time less than 10% and hepatic coma). The child responded favorably to the treatment (Rambousek et al, 1993).

MUSHROOMS-CYCLOPEPTIDES

ข้อมูลนี้คล้ายกับที่พบใน silymarin หัวข้อ Meditext® Medical Management



SILYMARIN...

ข้อมูลนี้คล้ายกับที่พบใน silymarin หัวข้อ Meditext® Medical Management

MUSHROOMS-CYCLOPEPTIDES...

ข้อมูลนี้คล้ายกับที่พบใน silymarin หัวข้อ Meditext® Medical Management

3.2.2 ข้อมูลจาก AHFS Drug Information 2010⁽¹⁷⁾

ไม่พบข้อมูล

3.2.3 ข้อมูลจาก British National Formulary 60^{th(18)}

ไม่พบข้อมูล

3.3 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

3.3.1 Cochrane Library

ไม่พบข้อมูล

3.3.2 BMJ Clinical Evidence

ไม่พบข้อมูล

3.3.3 NHS evidence

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล NHS evidence เมื่อวันที่ 17 มกราคม 2554 ด้วยคำสำคัญ



→ 7 results → 2 results related/appropriate

Habal 2009⁽¹⁹⁾ กล่าวถึงการรักษาพิษจากเห็ดด้วยยา พบว่า ยาที่แนะนำมากที่สุดในการรักษาพิษจาก amatoxin ได้แก่ ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ benzylpenicillin ร่วมกับ silibinin และ cimetidine รวมไปถึง N-acetylcysteine โดยมีรายงานว่า silibinin มีประโยชน์ที่เหนือกว่า benzylpenicillin

Toxicity, Mushroom: Treatment & Medication

Specific therapies include the following:

- Amatoxin
 - In addition to intensive airway and fluid therapy, correction of coagulation factors, multiple dose activated charcoal, a number of therapeutic options have been proposed, but to date, no controlled studies comparing the efficacy of different modalities have been published.
 - The most frequently recommended therapy for amatoxin poisoning is intravenous benzyl penicillin, combined with silibinin (an extract of milk thistle) and cimetidine. N -acetylcysteine (NAC) has also been frequently recommended. Benzyl penicillin and silibinin appear to reduce the uptake of amatoxin by

hepatocytes. Of the 2 modalities, silibinin has been purported to offer a better survival advantage compared to benzyl penicillin.

- Cimetidine (a cytochrome P-450 inhibitor) is used to inhibit the uptake of amatoxins by the mixed function oxidase system, thereby reducing toxicity. *N*-acetylcysteine, a glutathione precursor, capable of binding amatoxin-related free radicals, has been found in one case series to be efficacious.
- In a murine model, however, none of the proposed antidotal therapies were found to significantly affect the hepatic aminotransferase levels compared with controls; nor did any of them demonstrate an important decrease in hepatic necrosis histologically.⁴
- The intravenous form of silibinin is not currently available in the United States; however, an oral form (ie, silymarin) may be obtained. Silymarin is a dietary supplement found in health food stores.
- Corticosteroids, vitamin C, kutkin, aucubin, and thioctic acid have been used in the past but have no proven benefit and are no longer recommended. Charcoal hemoperfusion and hemodialysis are also ineffective in removing toxins because, once formed, the toxin is excreted rapidly by the kidneys.
- Plasma exchange transfusions have also been used with some success, but controlled studies are lacking. MARS (Molecular Absorbent Regenerating System), a new extracorporeal liver-assistance method that uses an albumin dialysate for the removal of albumin-bound toxins, has shown promising survival results in amatoxin-related hepatic failure. [Hyperbaric oxygen therapy](#) has been advocated for amatoxin poisoning and should be considered, when available.

Polson, *et al.*, 2005⁽¹⁾ มี AASLD Position paper แนะนำแนวทางการรักษาดับวายเฉียบพลัน โดยหนึ่งในสาเหตุของการเกิดดับวายเฉียบพลัน ได้แก่ พิษจากเห็ดซึ่งโดยทั่วไปเป็นเห็ดในตระกูล *Amanita phalloides* สำหรับวิธีการรักษาประกอบด้วยการรักษาแบบประคับประคอง โดยการล้างท้อง ให้ activated charcoal และ fluid resuscitation สำหรับยาแก้พิษที่ใช้ ได้แก่ penicillin G และ silibinin ซึ่งเป็นที่ยอมรับแม้ว่าไม่มีการทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมมารับรองประสิทธิวิธภาพก็ตาม นอกจากนี้มีรายงานบางฉบับไม่พบประโยชน์จากการให้ penicillin G และโดยทั่วไปมีรายงานว่า silibinin ประสิทธิภาพสำเร็จในการรักษามากกว่า penicillin G แม้ว่าในสหรัฐอเมริกาใช้ penicillin G มากกว่าก็ตาม

โดยสรุปแล้ว ข้อเสนอแนะในการรักษาผู้ป่วยดับวายเฉียบพลันที่ทราบหรือสงสัยว่าเกิดจากเห็ดพิษ ให้พิจารณาใช้ penicillin G + silibinin (Recommendation class: III)

Table 1: Quality of Evidence on Which a Recommendation Is Based³

Grade	Definition
I	Randomized controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure *Mushroom Poisoning*


Mushroom Poisoning (usually *Amanita phalloides*) may cause ALF, and the initial history should always include inquiry concerning recent mushroom ingestion. There is no available blood test to confirm the presence of these toxins, but this diagnosis should be suspected in patients with a history of severe gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramping), which occur within hours to a day of ingestion. If these effects are present, it may be early enough to treat patients with gastric lavage and activated charcoal via naso-gastric tube. Fluid resuscitation is also important. Traditionally, very low rates of survival have been reported without transplantation,²³ but more recently complete recovery has been described with supportive care and medical treatment.²⁴ Penicillin G and silibinin (silymarin or milk thistle) are the accepted antidotes despite no controlled trials proving their efficacy.^{23,25,26} While some reports have not found penicillin G to be helpful,²⁷ enough efficacy has been reported to warrant consideration of the drug (given intravenously in doses of 300,000 to 1 million units/kg/day) in patients with known or suspected mushroom poisoning.²⁸

Silibinin has generally been reported to be more successful than penicillin G, although penicillin G has been used more frequently in the United States.^{27,28} Silibinin/silymarin is not available as a licensed drug in the United States, although it is widely available in Europe and South America. In the United States, it is commercially available as milk thistle extracts, tablets, capsules or tincture. These products usually contain 70%-80% silymarin, although there is no governmental regulation of such herbal supplements; silymarin concentrations may vary considerably between preparations and manufacturers.²⁹ When used for treatment of mushroom poisoning, silymarin has been given in average doses of 30-40 mg/kg/day (either intravenously or orally) for an average duration of 3 to 4 days.²⁶ N-acetylcysteine is often combined with these other therapies, but has not been shown to be effective in animal studies³⁰; nevertheless, case reports have described its use as a part of overall management.³¹

Recommendation

7. In ALF patients with known or suspected mushroom poisoning, consider administration of penicillin G and silymarin (III).


8. Patients with acute liver failure secondary to mushroom poisoning should be listed for transplantation, as this procedure is often the only lifesaving option (III).

 Silybin


➔ 5 results ➔ No result related/appropriate

3.3.4 Systematic reviews และ randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 17 มกราคม 2554 ด้วยคำสำคัญ

 ("silybin "[Substance Name] AND "Amanita"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial "[Publication Type]

➔ No result

 ("silybin "[Substance Name] AND "Amanita"[Mesh]) AND "Randomize Controlled Trial "[Publication Type]

➔ No result

 "silybin "[Substance Name] AND "Systematic"[Sb]

➔ No result

 "silybin "[Substance Name] AND "Randomized Controlled Trial "[Publication Type]

➔ 5 results ➔ No result related/appropriate

 "silybin "[Substance Name] AND "Amanita"[Mesh]

➔ 4 results ➔ 3 results related/appropriate

Ganzert, et al., 2008⁽³⁾ ศึกษาผู้ป่วย 604 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าสงสัยการเกิดพิษจาก amatoxin ในจำนวนนี้ 367 รายได้รับการวิเคราะห์แบบ retrospective พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ silibinin เพียงอย่างเดียว (N = 118) มีแนวโน้มว่าเสียชีวิตหรือต้องผ่าตัดเปลี่ยนตับน้อยกว่าได้รับ silibinin + penicillin (N = 249) [5.1% vs 8.8%; adjusted odds ratio: 0.58; 95% CI: 0.21-1.57; p=0.28] และหากได้รับการรักษาด้วย silibinin เข้าไป ก็มีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือผ่าตัดเปลี่ยนตับมากกว่า [adjusted OR.: 3.0; 95% CI: 0.96-9.20; p=0.059] อย่างไรก็ตามทั้งสองข้อนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Level of evidence: B

1. [Dtsch Med Wochenschr.](#) 2008 Oct;133(44):2261-7. Epub 2008 Oct 22.

[\[Amanita poisoning--comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin\].](#)

[Article in German]

[Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T.](#)

Toxikologische Abteilung, II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München. m.ganzert@Lrz.tum.de

Abstract

BACKGROUND AND AIMS: Current treatment of amatoxin poisoning includes the administration of silibinin and penicillin in combination or silibinin alone. The aim of this study was to compare both therapeutic regimens.

PATIENTS AND METHODS: Of 604 patients with the suspected diagnosis of amatoxin poisoning 367 were retrospectively analysed: 118 patients had received silibinin alone and 249 patients silibinin in combination with penicillin. Logistic regression analyses were applied to investigate the efficacy of both therapeutic regimens by comparing death and liver transplantation rates. A potentially independent effect on outcome of age, sex, year of treatment, latency period of symptoms and start of silibinin therapy was taken into account.

RESULTS: In the group who had received the combination of silibinin and penicillin 8.8% died or underwent liver transplantation compared to 5.1% in the group of those who had received silibinin alone. The risk of death or organ transplantation was thus reduced by nearly 40% in the latter group (adjusted odds ratio: 0.58; 95% CI: 0.21-1.57; p=0.28). A longer latency period (< or =12h vs. >12h) was associated with a significant reduction of this risk (adjusted OR.: 6.10; 95% CI:1.77-21.3; p=0.004). A later start of silibinin therapy (>24h vs. < or = 24h) was associated with a tendency toward an increased frequency of death or organ transplantation (adjusted OR.: 3.0; 95% CI: 0.96-9.20; p=0.059).

CONCLUSIONS: A lower death and transplantation rate was observed in the silibinin treatment group than in group treated with silibinin combined with penicillin. However, this difference was not statistically significant. The high risk ratio relating to the time-dependent effect of silibinin suggests its efficaciousness in the treatment of amatoxin poisoning. The latency period was assessed as an independent prognostic factor.

PMID: 18946850 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Ennecker-Jans SA, et al., 2007^{\(4\)}](#) รายงานผู้ป่วยได้รับ amatoxin และได้รับการรักษาด้วย high-dose penicillin G, silibinin และ acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำ พบว่า 8 วันต่อมาผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลโดยมีสภาวะที่ดี

Level of evidence: C

3. [Ned Tijdschr Geneeskd.](#) 2007 Mar 31;151(13):764-8.

[\[Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms \(Amanita phalloides\)\].](#)

[Article in Dutch]

[Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI, Varin DS, van Laar JA.](#)

Erasmus MC-Centrum, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam. s.jans@erasmusmc.nl

Abstract

Two patients, a 54-year-old man and a 51-year-old woman, presented with abdominal pain, vomiting and diarrhoea; these symptoms developed 9 and 15 hours, respectively, after consumption of soup from mushrooms that they had picked themselves. As a result of these events, a third patient, a 55-year-old woman with diarrhoea who had also eaten the soup, also presented herself. The first patient recognised deathcap or death angel mushrooms (*Amanita phalloides*) on a photograph. All three patients were treated for amatoxin poisoning with a combination of high-dose penicillin G, silibinin and acetylcysteine intravenously. The poisoning was later confirmed by the results of urinalysis. The patients were discharged in good condition 8 days later.

PMID: 17471780 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Schleufe, et al., 2003^{\(5\)}](#) รายงานหญิงตั้งครรภ์ที่ 28 สัปดาห์ และสมาชิกครอบครัวอีก 3 คน ได้รับประทานเห็ด Amanita ในมือเย็นและเกิดอาการพิษในเช้าวันถัดมา ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย penicillin + silibinin หลังจากนั้น 5 วันหญิงตั้งครรภ์ได้ออกจาก ICU โดยปลอดภัยทั้งแม่และเด็กในครรภ์

Level of evidence: C

4. [Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.](#) 2003 Nov;38(11):716-8.

[\[Amanita poisoning during pregnancy\]](#)

[Article in German]


[Schleufe P, Seidel C.](#)

Zentrum Anästhesiologie, Abteilung II (Oststadt-Krankenhaus) der Medizinischen Hochschule Hannover.
Schleufe.Petra@gmx.de

Abstract

A pregnant woman at the 28th gestational week and three other members of the family had mushrooms for dinner. One of these mushrooms was an Amanita mushroom. The morning after, three of them suffered from nausea, vomiting and diarrhoea. The pregnant woman was admitted to hospital, and therapy with Penicillin and Silibinin was started immediately. Hepatic and renal blood parameters were observed repeatedly for early detecting of organ failure. Fetal lung maturation was forced by administration of betamethasone. After five days at the intensive care unit mother and unborn child were dismissed at normal physical condition.

PMID: 14600862 [PubMed - indexed for MEDLINE]

 "silybin "[Substance Name]

➔ 281 results ➔ 1 additional results related/appropriate from "silybin "[Substance Name] AND "Amanita"[Mesh]

Poucheret, et al., 2010⁽⁷⁾ ทำการศึกษาแบบ decision-making analysis แล้วพบว่า กรณีผู้ป่วยได้รับพิษ amatoxin พบว่า silibinin, N-acetylcysteine และ ceftazidime มีส่วนเกี่ยวข้องกับอัตราการรอดชีวิตอย่างสูง

Level of evidence: N/A

13. [Toxicon](#). 2010 Jun 15;55(7):1338-45. Epub 2010 Feb 10.

[Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis.](#)

[Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S.](#)

Laboratoire de Pharmacologie et Physiopathologie Expérimentale, UMR 95 Qualisud, Faculté de Pharmacie, Université Montpellier I, 15 Avenue Charles Flahault, F-34093 Montpellier Cedex 5, France. patrick.poucheret@univ-montp1.fr

Abstract

Ninety percent of fatal higher fungus poisoning is due to amatoxin-containing mushroom species. In addition to absence of antidote, no chemotherapeutic consensus was reported. The aim of the present study is to perform a retrospective multidimensional multivariate statistic analysis of 2110 amatoxin poisoning clinical cases, in order to optimize therapeutic decision-making. Our results allowed to classify drugs as a function of their influence on one major parameter: patient survival. Active principles were classified as first intention, second intention, adjuvant or controversial pharmaco-therapeutic clinical intervention. We conclude that (1) retrospective multidimensional multivariate statistic analysis of complex clinical dataset might help future therapeutic decision-making and (2) drugs such as silybin, N-acetylcystein and putatively ceftazidime are clearly associated, in amatoxin poisoning context, with higher level of patient survival.

2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

PMID: 20152849 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3.4 ราคาและการจัดหาผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

ไม่พบข้อมูลราคาและการจัดหาผลิตภัณฑ์ยานี้ในประเทศไทย

3.5 ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (กรณีที่ยามีค่าใช้จ่ายสูง)

ไม่ได้ทำการสืบค้น

3.6 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

3.6.1 WHO Model Formulary 2008⁽²⁰⁾

ไม่พบข้อมูล

3.6.2 WHO Model Formulary for Children 2010⁽²¹⁾

ไม่พบข้อมูล

3.6.3 WHO Model Lists 2010⁽²²⁾

ไม่พบข้อมูล

3.6.4 WHO monographs on selected medicinal plants⁽⁶⁾

มีรายงานกรณีศึกษาอยู่มากที่บ่งชี้ว่า silymarin และ silybin มีประสิทธิผลในการรักษาพิษจากการกินเห็ด *Amanita phalloides* ที่มี *Amanita* toxins ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA polymerase ในเซลล์ตับ เป็นผลให้เซลล์ตายหลังจากได้รับพิษภายใน 12 – 24 ชั่วโมง ในการทดลองทางคลินิกที่ไม่มีกลุ่มควบคุมพบว่า ผู้ป่วย 60 รายที่ได้รับ silybin ภายใน 24 – 36 ชั่วโมงหลังได้รับพิษจากเห็ด *Amanita phalloides* มีอัตราการรอดชีวิต 100% และผลจากการศึกษาแบบ multicenter 252 ราย ร่วมกับการรักษามาตรฐาน พบว่าลดอัตราการตายได้มากโดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง

อย่างไรก็ตาม การประเมินประสิทธิภาพของ silymarin จากการศึกษาทางคลินิกต้องทำด้วยความระมัดระวัง เพราะมีจำนวนผู้ป่วยน้อย มีความแตกต่างกันในการวินิจฉัยและวิธีการวัดผลลัพธ์

Toxin-induced hepatitis

Numerous case reports have indicated that silymarin and silybin are effective in the treatment of poisoning due to ingestion of the deathcap mushroom *Amanita phalloides* (34, 111–114). *Amanita* toxins inhibit the activity of RNA polymerase in hepatocytes, causing cell death after 12–24 hours. In a clinical trial without controls, 60 patients were treated intravenously with silybin (20 mg/kg body weight, daily for 1–2 days), 24–36 hours after ingestion of *Amanita phalloides*. The survival rate was 100% (34). Results of a multicentre study of 252 cases of poisoning due to ingestion of *Amanita phalloides* indicated that intravenous infusion of silybin (20 mg/kg body weight, daily for 1–2 days), in combination with the standard management techniques, dramatically reduced mortality, without producing side-effects (111–113).

Assessment of the clinical trials of silymarin for the treatment of hepatitis induced by alcohol, drugs or toxins, and acute and chronic viral hepatitis should be interpreted with caution because of the small number of patients involved, the heterogeneity of diagnoses and outcome parameters, and the inconsistent reporting of alcohol intake by patients during the studies (115).

3.6.5 Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2010, Dec⁽²³⁾

ไม่พบข้อมูล

3.6.6 Lothian Joint Formulary 2010⁽²⁴⁾

ไม่พบข้อมูล

3.6.7 European Medicines Agency⁽¹⁰⁾

พบการขึ้นทะเบียนในหมวดยาสมุนไพรสำหรับการใช้ในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการจัดทำข้อมูลสำหรับเผยแพร่สู่สาธารณะ⁽²⁵⁾

References:

1. Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2005;41(5):1179-97.
2. Sweetman SC, editor. *Martindale: The complete drug reference*. 36 ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
3. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [Amanita poisoning--comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2261-7.
4. Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI, Varin DS, van Laar JA. [Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*)]. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151(13):764-8.
5. Schleufe P, Seidel C. [Amanita poisoning during pregnancy]. [Article in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003;38(11):716-8.
6. World Health Organization. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Malta: Interprint; 1999.
7. Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis. *Toxicol*. 2010;55(7):1338-45.
8. Reuters T. Meditext® Medical Managements: Silymarin [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
9. Reuters T. Meditext® Medical Managements: Mushrooms-cyclopeptides [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
10. European Medicines Agency. Herbal medicines for human use [online]. 2011 [updated 2011 Jan 17; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
11. UpToDate Inc. Uptodate online 18.3 [online]. 2011 [updated 2011 Feb 2; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
13. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
14. Reuters T. AltMedDex® summary: milk thistle [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
15. Reuters T. Poisindex® Managements: Mushrooms-cyclopeptides [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
16. Reuters T. Poisindex® Managements: Silymarin [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
17. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. *AHFS Drug Information®* [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
18. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. *British national formulary 60* [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.

19. Habal R, Martinez JA. Toxicity, Mushroom: Treatment & Medication [online]. 2009 [updated 2009 Jun 25; cited 2011 Jan 17]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/167398-treatment>.
20. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
21. World Health Organization. WHO model formulary for children: Based on the second model list of essential medicines for children 2009. Geneva: WHO Press; 2010.
22. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. Geneva: World Health Organization; 2010.
23. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Dec 2010.
24. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
25. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Call for submission of scientific data on *Silybum marianum* (L.) Gaertner, fructus: *Silybi mariani fructus* (milkthistle fruit). London: European Medicines Agency; 2010.