

Comparison of Therapeutic Effects of Alprazolam and Cinnarizine in Patients with Idiopathic Tinnitus: A Clinical Trial Study

Roya Salari¹,
Hamed Hatefi²,
Elaheh Abbasi¹,
Hamid-Reza Soltani-Gerdefaramarzi¹,
Mohammad-Hadi Mortazavi¹

¹ MD, General Practitioner, School of Medicine, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

² Assistant Professor, Department of Otolaryngology, School of Medicine, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

(Received June 27, 2013; Accepted September 25, 2013)

Abstract

Background and purpose: Several studies have mentioned the prevalence of chronic tinnitus in the communities and its adverse effects on the patients' quality of life. Although no cure for this condition has been found, the use of drugs, benzodiazepines and antihistamines, is common among the current treatments. This study compared the effects of alprazolam and cinnarizine therapy in patients with idiopathic tinnitus.

Materials and methods: This clinical trial study was done on 101 patients with idiopathic tinnitus. Patients were randomly divided into two groups and 15 days were treated with alprazolam and cinnarizine. The study data were analyzed using the SPSS software at the significant level of less than 0.05.

Results: Mean age of patients was 45.50 ± 12.40 years, ranged from 20 to 75 years. 67.3% (68) of patients were women and 32.7% (33) were men. The cure rate after treatment was 0% in alprazolam and 2.3% in cinnarizine groups, respectively. The rates of partial remission and drowsiness in alprazolam and cinnarizine groups were 47.7% and 43.2%, and 68.4% and 31.6%, respectively.

Conclusion: Alprazolam and cinnarizine are equally effective in the treatment of idiopathic tinnitus. Nevertheless, as the side effect of drowsiness was more in the alprazolam, it is preferable in terms of cinnarizine.

Keywords: Tinnitus, alprazolam, cinnarizine

مقایسه اثرات درمانی آلپرازولام و سینارازین در مبتلایان به تینیتوس ایدیوپاتیک: یک کارآزمایی بالینی

رویا سالاری^۱

حامدهاتفی^۲

اله عباسی^۱

حمیدرضا سلطانی گردفرامرزی^۱

محمدهادی مرتضوی^۱

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات متعدد شیوع تینیتوس مزمن در بین جوامع و اثرات آن را بر کیفیت زندگی بیماران ذکر کرده‌اند. با وجودی که هنوز درمان قطعی برای این وضعیت یافت نشده است، از جمله درمان‌های رایج، استفاده از داروهای گروه بنزودیازپین‌ها و آنتی‌هیستامین‌ها است. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی تأثیر درمانی آلپرازولام و سینارازین در مبتلایان به تینیتوس ایدیوپاتیک انجام شد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به تینیتوس ایدیوپاتیک انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و به مدت ۱۵ روز تحت درمان با آلپرازولام و سینارازین قرار گرفتند. داده‌های مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ آنالیز شد و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $40/12 \pm 45/5$ سال با دامنه تغییرات ۲۰-۷۵ سال بود. ۶۷/۳ درصد (۶۸ نفر) از بیماران زن و ۳۲/۷ درصد (۳۳ نفر) مرد بودند. میزان بهبودی کامل پس از درمان در گروه آلپرازولام صفر درصد و در گروه سینارازین ۲/۳ درصد بود. میزان بهبودی نسبی به ترتیب ۴۷/۴ درصد و ۴۳/۲ درصد بود. میزان عارضه خواب‌آلودگی در دو گروه به ترتیب ۶۸/۴ درصد و ۳۱/۶ درصد بود.

استنتاج: آلپرازولام و سینارازین داروهای مؤثری در درمان تینیتوس ایدیوپاتیک هستند و اثر آن‌ها در درمان تینیتوس یکسان است. با این وجود، از آن‌جا که عارضه خواب‌آلودگی در آلپرازولام بیشتر دیده شد، سینارازین از این نظر ارجحیت دارد.

واژه‌های کلیدی: تینیتوس، آلپرازولام، سینارازین

مقدمه

این مطالعات ۱۰ تا ۱۵ درصد از جمعیت تینیتوس را تجربه می‌کنند (۴). حدود ۴/۷ میلیون بیمار در انگلستان مبتلا به تینیتوس هستند که ۵ درصد از آن‌ها یک اختلال شدید و دائمی را تجربه می‌کنند که روی کیفیت زندگی آن‌ها اثر منفی دارد (۶). انجمن تینیتوس آمریکا نیز شیوع این وضعیت را حدود ۱۹ درصد گزارش کرده است (۷). توجیه علمی قطعی در مورد این وضعیت وجود ندارد، اما این عارضه به طور معمول به علت کاهش شنوایی به دنبال پیری یا ترومای صوتی رخ می‌دهد

تینیتوس عبارت است از درک یک صدای تکرارشونده، اغلب به صورت زنگ، وزوز کردن یا صدایی مشابه صدای مار در یک یا هر دو گوش، در غیاب هر گونه عامل تحریک‌کننده (۱). از این رو، تینیتوس یک تجربه شخصی است که تنها توسط بیمار قابل گزارش کردن است (۲). این وضعیت، بسته به علت آن، می‌تواند دائمی یا موقتی باشد. شیوع تینیتوس در جمعیت عمومی در مطالعات متعددی گزارش شده است (۳-۵). بر طبق

(۹، ۸). در یک مطالعه‌ی جامعه‌نگر اپیدمیولوژیک که به تازگی انجام شد، مشخص شد که ۱۷/۵ درصد از افراد ۶۰ ساله و مسن‌تر مبتلا به تینیتوس بوده‌اند (۱۰).

تینیتوس به دو گروه تقسیم می‌شود که یکی توسط ساختمان‌های پاراآودیتوری و دیگری توسط سیستم شنوایی حسی-عصبی پدید می‌آید. افتراق این دو گروه از این جهت اهمیت دارد که ارزیابی و درمان آن‌ها به طور کامل متفاوت است. از علل تشدیدکننده این وضعیت در افراد مبتلا، می‌توان به عدم توازن سیستم اتونوم اشاره کرد که با افزایش حساسیت سیستم شنوایی باعث تشدید این وضعیت و افزایش ناراحتی و اضطراب فرد می‌شود (۱۱). در حال حاضر، مدیریت تینیتوس ایدیوپاتیک یک چالش بزرگ است؛ چرا که خود تنها یک علامت است و درمان مشخصی نیز برای آن ذکر نشده است. بنابراین هدف از درمان، به حداقل رساندن وزوز گوش و اضطراب همراه آن است.

درمان‌های دارویی و غیر دارویی مختلفی برای تینیتوس ارائه شده‌اند که نتایج حاصل از آن‌ها ناموفق یا تأیید نشده بوده‌اند. نشان داده شده است که طب سوزنی با فعال کردن نوروپپتیدهای اندوژن و تحریک ساختمان‌های خاصی در مغز می‌تواند باعث بهبود علائم تینیتوس شود (۱۲) و با کاهش بلندی و کیفیت صدای آن تأثیر فوری و قابل قبولی بر روی بهبود کیفیت زندگی بیماران داشته باشد (۱۳). داروهای ضد تشنج مثل گاباپنتین (۱۵، ۱۴) و بنزودیازپین‌ها (۱۶) با فعال کردن گیرنده‌های GABA (Gamma aminobutyric acid) تحریک مداوم ناشی از گلوتامات را مهار می‌کنند. بنزودیازپین‌ها با کاهش فعالیت عصبی در کولیکولوس تحتانی باعث مهار وزوز گوش می‌شوند (۱۷) و اضطراب ناشی از آن را کاهش می‌دهد ولی از طرفی باعث خواب‌آلودگی می‌شود و ایجاد وابستگی می‌کند. آنتاگونیست‌های گلوتامات (۱۹، ۱۸)، داروهای ضد افسردگی (۲۱، ۲۰) و آنتی‌هیستامین‌ها (۲۲) از جمله درمان‌های دیگری هستند که برای مقابله با تینیتوس مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر دو

داروی سینارازین، به عنوان یک داروی نسل جدید از آنتی‌هیستامین‌ها و آلپرازولام، به عنوان یک بنزودیازپین در درمان تینیتوس ایدیوپاتیک انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود که پس از تأیید از کمیته تحقیقات اخلاق دانشگاه آزاد یزد و با نظر مشاور آماری طرح، بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به تینیتوس ایدیوپاتیک مراجعه کننده به درمانگاه گوش، حلق و بینی بیمارستان شهدای کارگر یزد در سال ۱۳۹۰ انجام شد. در این مطالعه جهت جمع‌آوری نمونه‌ها از روش انتخاب آسان استفاده شد. اطلاعات کلیه بیمارانی که با شکایت وزوز گوش مراجعه کرده بودند، در پرسشنامه ثبت شد. بیماران، بعد از گرفتن شرح حال کامل بیماری و معاینه کامل گوش، حلق و بینی، تحت اودیومتری قرار گرفتند و در صورت عدم وجود هر گونه بیماری زمینه‌ای و علت مشخص برای وزوز گوش، بیماران با تشخیص تینیتوس ایدیوپاتیک وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل سابقه ابتلا به بیماری متابولیک، بیماری عصبی، بیماری روانی، بیماری قلبی-عروقی، فشار خون، سابقه مصرف داروهای مثل آسپرین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، داروهای ضد بارداری، هرگونه بیماری زمینه‌ای گوش و اودیومتری غیر طبیعی بود.

پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک بیماران و تکمیل ارزیابی‌های پایه، یک هماهنگ‌کننده پژوهش که ارتباطی با جمع‌آوری داده‌ها نداشت، بیماران را به طور تصادفی به دو گروه تحت درمان با آلپرازولام و سینارازین تقسیم کرد. کدهای تصادفی‌سازی در دست محقق دیگری بود که در درمان و آنالیزهای آماری دخالتی نداشت. بیماران به مدت ۱۵ روز تحت درمان با آلپرازولام (۵۷ نفر) به میزان ۰/۵ میلی‌گرم شب‌ها قبل از خواب (۲۳) و سینارازین (۴۴ نفر) با دوز ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز قرار گرفتند. این مطالعه به شیوه‌ی یک سوکور انجام شد و برای به

حداقل رساندن اثر دارونما به بیماران گفته شد که دو درمان دارویی متفاوت مقایسه می‌شوند.

تغییر شدت تینیتوس بر طبق پرسشنامه THI (Tinnitus handicap inventory) ارزیابی شد (۲۴). پاسخ هر سؤال پرسشنامه توسط بیمار به صورت اغلب (۴ امتیاز)، گاهی اوقات (۲ امتیاز) و هرگز (۰ امتیاز) پاسخ داده شد و نمره کلی ۱۰۰ بیانگر شدیدترین وضعیت تینیتوس بود. این پرسشنامه یک بار قبل از شروع درمان و سپس ۳ هفته پس از شروع درمان تکمیل گردید.

در آنالیز متغیرهای کیفی از آزمون‌های آماری χ^2 و Fisher's Exact و جهت محاسبات کمی از آزمون ANOVA استفاده شد. آنالیز آماری این مطالعه تحت محیط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جامعه مورد بررسی در این مطالعه شامل ۱۰۱ بیمار مبتلا به تینیتوس ایدیوپاتیک با میانگین سنی $45/5 \pm 12/40$ سال و دامنه سنی ۲۰-۷۵ سال بود. ۶۷/۳ درصد (۶۸ نفر) از بیماران زن و ۳۲/۷ درصد (۳۳ نفر) مرد بودند. میانگین طول مدت بیماری $16/46 \pm 22/94$ ماه با دامنه تغییرات ۶۰-۱ ماه بود.

میانگین سنی بیماران تحت درمان با آلپرازولام $47/39$ و بیماران گروه سینرازین $43/05$ بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود، بدین معنی که در انتخاب تصادفی بیماران، سن در دو گروه مورد بررسی یکسان بود. میانگین طول مدت بیماری در

دو گروه تحت درمان با آلپرازولام و سینرازین به ترتیب $21/28$ و $25/09$ بود که با توجه به نتیجه آنالیز آماری، در انتخاب تصادفی بیماران، طول مدت بیماری در دو گروه یکسان بود و دو گروه قابل مقایسه بودند. همچنین طبق جدول شماره ۱، توزیع فراوانی جنس در دو گروه مورد بررسی یکسان بود.

در بیماران تحت درمان با آلپرازولام بهبودی کامل وجود نداشت و در گروه بیماران تحت درمان با سینرازین تنها یک نفر بهبودی کامل داشت. میزان بهبودی نسبی نیز در دو گروه به ترتیب $47/4$ درصد و $43/2$ درصد بود که با توجه به آنالیز آماری به دست آمده، نتیجه درمان در دو گروه مورد بررسی یکسان بود. میزان خواب‌آلودگی در گروه آلپرازولام $68/4$ درصد بود که به طور معنی‌داری نسبت به گروه سینرازین با میزان عارضه $31/6$ درصد، بیشتر بود (جدول شماره ۲).

در بیماران گروه آلپرازولام ۳۰ نفر دارای طول بیماری تا ۱/۵ سال بودند که بهبودی کامل دیده نشد و ۱۵ نفر (۵۰ درصد) بهبودی نسبی داشتند و در گروه سینرازین این تعداد ۱۸ نفر بود که تنها ۱ نفر بهبودی کامل به دست آورد و $66/7$ درصد نیز بهبودی نسبی داشتند. ۲۷ بیمار گروه آلپرازولام و ۲۶ بیمار گروه سینرازین طول بیماری بیشتر از ۱/۵ سال داشتند که بهبودی کامل در هیچ کدام دیده نشد و بهبودی نسبی به ترتیب $44/4$ درصد و $26/9$ درصد بود. بر اساس نتایج به دست آمده از آنالیز آماری، رابطه معنی‌داری بین نتیجه درمان و دارو و وضعیت‌های مختلف طول دوره بیماری وجود نداشت (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین سن، مدت بیماری و توزیع فراوانی جنسی در دو گروه مورد بررسی

گروه	دارو	توزیع فراوانی جنسی در دو گروه مورد بررسی		مقدار P
		سینرازین	جمع	
میانگین سنی (سال)	تعداد	۴۳/۰۵	۴۵/۵	۰/۰۸۱
	درصد	۳۱	۶۸	
توزیع فراوانی جنس	تعداد	۷۰/۵	۶۷/۳	۰/۵۵۶
	درصد	۱۳	۳۳	
میانگین مدت بیماری (ماه)	تعداد	۲۹/۵	۳۲/۷	۰/۲۵۱
	درصد	۳۵/۱	۲۲/۹۴	
		۲۵/۹۰	۲۱/۲۸	

جدول شماره ۲: مقایسه توزیع فراوانی میزان بهبودی و عارضه خواب آلودگی در دو گروه مورد بررسی

مقدار P	جمع	گروه		تعداد	درصد	میزان بهبودی
		سینارازین	آپرازولام			
۰/۶۰	۱	۱	۰	تعداد	کامل	
	۱	۲/۳	۰	درصد		
	۴۶	۱۹	۲۷	تعداد	نسبی	
	۴۵/۵	۴۳/۲	۴۷/۴	درصد		
	۵۴	۲۴	۳۰	تعداد	عدم	
	۵۳/۵	۵۴/۵	۵۲/۶	درصد	بهبودی	
< ۰/۰۰۱	۵۰	۱۸	۳۹	تعداد	مثبت	عارضه
	۴۹/۵	۳۱/۶	۶۸/۴	درصد		خواب آلودگی
	۵۱	۳۳	۱۱	تعداد	منفی	
	۵۰/۵	۷۵	۲۵	درصد		

جدول شماره ۳: مقایسه نتیجه درمان در دو گروه دارویی مورد بررسی بر حسب طول مدت بیماری

مقدار P	جمع	گروه		نتیجه درمان	مدت بیماری
		سینارازین	آپرازولام		
۰/۱۲۷	۱	۱	۰	تعداد	تا ۱/۵ سال
	۲/۱	۵/۶	۰	درصد	
	۲۷	۱۲	۱۵	تعداد	
	۵۶/۳	۶۶/۷	۵۰	درصد	
	۲۰	۵	۱۵	تعداد	
	۴۱/۷	۲۷/۸	۵۰	درصد	
	۴۸	۱۸	۳۰	تعداد	
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	درصد	
	۰	۰	۰	تعداد	
	۰	۰	۰	درصد	
۰/۱۸۴	۱۹	۷	۱۲	تعداد	< ۱/۵ سال
	۳۵/۸	۲۶/۹	۴۴/۴	درصد	
	۳۴	۱۹	۱۵	تعداد	
	۶۴/۲	۷۳/۱	۵۵/۶	درصد	
	۵۳	۲۶	۲۷	تعداد	
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	درصد	

بحث

ایدیوپاتیک ذکر نشده است، از جمله درمان هایی که امروزه برای برطرف کردن این وضعیت به کار می رود، استفاده از داروهای گروه بنزودیازپین ها و آنتی هیستامین ها می باشد. این مطالعه با هدف مقایسه میزان تأثیر درمانی این دو گروه از داروها در مبتلایان به تینیتوس ایدیوپاتیک انجام شد. به این

مطالعات متعدد ارتباط نزدیک بین وزوز مزمن گوش و اضطراب روانی (۲۵) و دردهای مزمن (۲۶) ناشی از آن را ذکر کرده اند که خود عاملی تأثیرگذار بر کیفیت زندگی بیماران می باشد. با وجودی که تاکنون درمان قطعی برای تینیتوس

منظور در این مطالعه از دو داروی آلپرازولام (از گروه بنزودیازپین‌ها) و سینرازین (از گروه آنتی‌هیستامین‌ها) استفاده شد که با توجه به نتایج مطالعه، تأثیر این دو دارو بر درمان تینیتوس یکسان بود.

استفاده از بنزودیازپین‌ها در مدیریت بیماران دچار تینیتوس بسیار رایج است و مطالعات متعدد نیز تأثیر مثبت این داروها را تأیید کرده‌اند. در مطالعه‌ای که Lechtenberg و Shulman در مورد تأثیر بنزودیازپین‌ها بر روی تینیتوس انجام دادند، کلونازپام و اکزازپام در بیش از ۵۰ درصد از بیماران مؤثر بودند. در این مطالعه وضعیت بیماران پس از قطع دارو به حالت اولیه برگشت (۲۷). Murai و همکاران نیز در مطالعه دیگری بیان کردند که فلورازپام و دیازپام به طور قابل توجهی بر روی شدت تینیتوس مؤثر هستند (۲۸). Johnson و همکاران در یک مطالعه دو سو کور بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به تینیتوس، نیمی از آن‌ها را تحت درمان با آلپرازولام و نیم دیگر را تحت درمان با دارونما قرار دادند. در این مطالعه ۷۶ درصد از بیماران تحت درمان با آلپرازولام کاهش تینیتوس را گزارش کردند، در حالی که در گروه دارونما تنها ۵ درصد از بیماران این کاهش را ذکر کردند (۱۶). در مطالعه‌ای که Brummet با هدف بررسی تأثیر درمان با آلپرازولام در کاهش بلندی صدای تینیتوس ذهنی بر روی ۴۰ بیمار انجام داد، مشخص شد که این دارو تأثیر مستقیمی در کاهش بلندی صدای تینیتوس دارد (۲۹). نتایج این مطالعات هم‌سو با مطالعه حاضر بود و با وجود این که در این مطالعه بهبودی کامل در بیماران تحت درمان با آلپرازولام دیده نشد، ولی نزدیک به نیمی از بیماران این گروه (۴۷/۴ درصد) بهبودی نسبی را پس از پایان دوره درمانی مورد نظر ذکر کردند.

ابهام در مورد استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها نظیر سینرازین در درمان تینیتوس بیشتر است و مطالعات کمتری نیز در این مورد انجام شده است. طبق تحقیق Novotny و Kostrica در دانشگاه ماساریکا، سینرازین و بتاهستین ۶۰ درصد علائم سرگیجه و تینیتوس را در بیماری Meniere کاهش

دادند (۳۰). در مطالعه حاضر یک نفر از بیماران بهبودی کامل و ۴۳/۲ درصد از بیماران نیز بهبودی نسبی را پس از پایان دوره درمان ذکر کردند که هم‌سو با مطالعه فوق می‌باشد. با این وجود، در مطالعه‌ای که Podoshin و همکاران انجام دادند، تنها ۱۰ درصد از بیمارانی که سینرازین دریافت می‌کردند، بهبودی تینیتوس را نشان دادند (۳۱). در مطالعه دیگری که Dobie بر روی ۶۹ بیمار مبتلا به تینیتوس انجام داد، سینرازین تأثیری بیش از آن چه که دارونما بر روی تینیتوس داشت را نشان نداد (۳۲). این تفاوت در نتایج می‌تواند به علت تفاوت در تعداد نمونه‌های مورد بررسی، دوز دارو و یا حتی دوره درمانی در هر کدام از مطالعات فوق باشد و این مسأله لزوم انجام مطالعات بیشتر و دقیق‌تر را نشان می‌دهد.

تا این لحظه در هیچ مطالعه‌ای نتایج درمانی تینیتوس با دو داروی آلپرازولام و سینرازین به طور مقایسه‌ای بررسی نشده است. طبق مطالعه ما، نتیجه درمان در دو گروه آلپرازولام و سینرازین یکسان بود. تنها از نظر عوارض دارویی، عارضه خواب‌آلودگی در بیماران تحت درمان با آلپرازولام بیشتر از سینرازین دیده شد و از این نظر سینرازین ارجح بود. با توجه به نتایج حاصله و نظر به این که عارضه خواب‌آلودگی در آلپرازولام بیشتر دیده شد، پیشنهاد می‌شود در افراد مسن و کسانی که خطر مهار تنفسی در آن‌ها وجود دارد، از آلپرازولام کمتر استفاده شود. با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که آلپرازولام و سینرازین داروهای مؤثری در درمان تینیتوس ایدیوپاتیک هستند و اثر آن‌ها در درمان تینیتوس یکسان است. با این وجود، از آن جا که عارضه خواب‌آلودگی در آلپرازولام بیشتر دیده شد، سینرازین از این نظر ارجحیت دارد.

محدودیت‌ها

به دلیل اثرات جانبی داروها از جمله خواب‌آلودگی، بعضی بیماران از ادامه درمان سر باز زدند.

References

- Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weisz N. Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol* 2009; 7: 80.
- Meikle NB. A Conceptual Framework to Aid the Diagnosis and Treatment of Severe Tinnitus. *Australian and New Zealand Journal of Audiology* 2002; 24(2): 56-67.
- Sindhusake D, Mitchell P, Newall P, Golding M, Rochtchina E, Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Int J Audiol* 2003; 42(5): 289-94.
- Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB, Editor. *Tinnitus: Theory and Management*. Shelton, CT: PMPH-USA; 2004. p. 16-41.
- Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Saito H, Mizutari K, Okamoto M, et al. Prevalence and factors associated with tinnitus: a community-based study of Japanese elders. *J Epidemiol* 2010; 20(4): 271-6.
- Scott B, Lindberg P. Psychological profile and somatic complaints between help-seeking and non-help-seeking tinnitus subjects. *Psychosomatics* 2000; 41(4): 347-52.
- Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(2): 239-48.
- Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing Ears: The Neuroscience of Tinnitus. *The Journal of Neuroscience*, 2010; 30(45): 14972-9.
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004; 27(11): 676-82.
- Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, Mohamed ES, El Attar GS, Mohammad KA. Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology* 2010; 35(1): 45-52.
- Schnupp J. Auditory Neuroscience: How to Stop Tinnitus by Buzzing the Vagus. *Current Biology* 2011; 21(7): R263-R265.
- Kim J, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012; 12: 97.
- Jeon SW, Kim KS, Nam HJ. Long-term effect of acupuncture for treatment of tinnitus: a randomized, patient- and assessor-blind, sham-acupuncture-controlled, pilot trial. *J Altern Complement Med* 2012; 18(7): 693-9.
- Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E Jr. Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(4): 390-7.
- Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol* 2007; 28(1): 11-5.
- Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(8): 842-5.
- Szczepaniak WS, Moller AR. Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure-induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis. *Hear Res* 1996; 97(1-2): 46-53.
- Lobarinas E, Yang G, Sun W, Ding D, Mirza N, Dalby-Brown W, et al. Salicylate- and quinine-induced tinnitus and effects of memantine. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006; (556): 13-9.
- Figueiredo RR, Langguth B, Mello de OP, Aparecida de AA. Tinnitus treatment with memantine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(4): 492-6.
- Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD003853.
- Robinson SK, Viirre ES, Stein MB. Antidepressant therapy in tinnitus. *Hear Res* 2007; 226(1-2): 221-31.
- Langguth B, Salvi R, Elgoyhen AB. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14(4): 687-702.
- Vernon JA, Meikle MB. Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(2): 307-20, vii.
- Kam AC, Cheung AP, Chan PY, Leung EK, Wong TK, van Hasselt CA, et al. Psychometric properties of the Chinese (Cantonese) Tinnitus Handicap Inventory. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(4): 309-15.
- Malouff JM, Schutte NS, Zucker LA. Tinnitus-related distress: A review of recent findings. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13(1): 31-6.
- Folmer RL, Griest SE, Martin WH. Chronic tinnitus as phantom auditory pain. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(4): 394-400.
- Lechtenberg R, Shulman A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* 1984; (S9): 271-6.
- Murai K, Tyler RS, Harker LA, Stouffer JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992; 13(5): 454-64.
- Brummett RE. Are there any safe and effective drugs available to treat my tinnitus? In: Vernon JA, Editor. *Tinnitus: treatment and relief*. Boston, MA: Allyn & Bacon, Incorporated; 1998. p. 34-42.
- Novotny M, Kostrica R. Fixed combination of

cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J* 2002; 8(2): 115-23.

31. Podoshin L, Ben-David Y, Fradis M, Gerstel R,

Felner H. Idiopathic subjective tinnitus treated by biofeedback, acupuncture and drug therapy. *Ear Nose Throat J* 1991; 70(5): 284-9.

32. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109(8): 1202-11.