

بررسی تأثیر داروهای کاربامازپین و آکسکاربازپین بر وزوز گوش

مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۲۳ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۲۶

خلاصه

مقدمه

باتوجه به متعدد بودن علل وزوز گوش و عدم شناخت مکانیسم دقیق بروز آن یافتن یک روش درمانی مؤثر همچنان مورد چالش است. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروهای کاربامازپین و آکسکاربازپین بر وزوز گوش بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمؤمنین رشت بود.

روش کار

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، که از اردیبهشت سال ۱۳۸۹-۱۳۹۰ در بیمارستان امیرالمؤمنین رشت انجام شده است، ۵۷ بیمار (۲۳ تا ۶۵ ساله) مبتلا به وزوز گوش مزمن غیرضرباندار، در سه گروه مجزا تحت درمان با کاربامازپین (۳۰۰-۶۰۰ mg)، آکسکاربازپین (۴۵۰-۹۰۰ mg) و دارونما به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. در آغاز مطالعه معاینات بالینی، تستهای آزمایشگاهی لازم، آزمون‌های شنوایی سنجی و تکمیل آزمون Visual Analogue Scale (VAS) و Tinnitus Severity Index (TSI) به عمل آمد و سپس در پایان هفته های ۸ و ۱۲ نیز پرسشنامه TSI و VAS برای بیماران تکمیل شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS انجام شد.

نتایج

از ۵۱ بیمار که دوره درمان را کامل کردند (۲۸ مرد و ۲۳ زن). کاربامازپین، آکسکاربازپین و دارونما، شدت وزوز گوش را براساس VAS به ترتیب در ۵۶/۲٪، ۴۶/۲٪ و ۳۸/۵٪ بیماران کاهش دادند. کاهش وزوز گوش براساس TSI در سه گروه مذکور به ترتیب ۶۱/۱٪، ۵۸/۸٪ و ۵۰٪ بود. در قیاس بین گروههای مورد مطالعه، کاربامازپین و آکسکاربازپین در کاهش وزوز گوش براساس VAS و TSI به دارونما برتری نداشتند.

نتیجه گیری

کاربامازپین و آکسکاربازپین در کاهش شدت وزوز گوش بیماران مؤثر می باشد اما برتری چشمگیری نسبت به دارونما ندارند.

کلمات کلیدی: وزوز گوش، ضد تشنج، کاربامازپین، آکسکاربازپین

۱ هوشنگ گرامی

۲ شادمان نعمتی*

۳ عالیا صابری

۴ سید ابراهیم نقوی

۵ احسان کاظم نژاد

۶ علی اکبر صادقی

۷ مرجان گرامی سرشت

۱، ۲- دانشیار گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- استادیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

گیلان، رشت، ایران

۴- استادیار گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۵- استادیار آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی

گیلان، رشت، ایران

۶- دستیار ارشد گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۷- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

گیلان، رشت، ایران

*گیلان - خیابان ۱۷ شهر یور، بیمارستان

امیرالمؤمنین، رشت، ایران

تلفن: ۰۲۲۳۸۳۰۲-۱۳۱-۹۸+

email:Nemati@gums.ac.ir

مقدمه

وزوز گوش به صورت درک صداهایی توصیف می شود که در یک یا هر دو گوش یا داخل سر انسان بدون محرک شنوایی خارجی ایجاد می شود (۱). وزوز گوش دایمی در ۶-۳۰٪ افراد جامعه دیده شده است و در ۱ تا ۳٪ جمعیت عمومی وزوز گوش مبتلایان به حدی شدید است که بر کیفیت زندگی آن ها اثر گذاشته است و سبب اختلال در خواب، شغل و مشکلات روحی و روانی می شود (۲،۳). عوامل متعدد مرکزی و محیطی در ایجاد وزوز گوش دخیل می دانند و بر همین اساس درمان های متعددی از جمله دارو درمانی با گروه های مختلف دارویی برای تخفیف آن بررسی شده اند. تا کنون هیچ یک از این داروها به جز لیدوکائین وریدی، اثر اثبات شده ای بر وزوز گوش نداشته اند (۴). بر اساس نظریه ای که وزوز گوش را نوعی فعالیت تشنجی (seizure type) در نواحی کورتیکال و ساب کورتیکال مغز فرض می کند که منجر به درک شنوایی نابجا می شود استفاده از داروهایی ضد تشنج جهت کاهش وزوز گوش بیماران متداول شد (۵،۶). در این مطالعه به صورت دو سویه کور و با کنترل پلاسبو، تاثیر کاربامازپین و اکسکاربازپین که آنالوگ آن با عوارض بالقوه و تداخلات دارویی کمتری می باشد جهت کاهش وزوز گوش بیماران مورد مطالعه قرار گرفته شده است.

روش کار

پروپوزال تحقیق در مرکز تحقیقات گوش و گلو و بینی و جراحی سر و گردن دانشگاه علوم پزشکی گیلان تصویب و در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه مورد تأیید قرار گرفت. این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکوراز اردیبهشت سال ۱۳۸۹-۱۳۹۰ در بیمارستان امیرالمومنین (ع) رشت انجام شد. از مبتلایان به وزوز گوش پس از گرفتن شرح حال و معاینات کامل گوش، گلو، بینی، سر و گردن و مشاوره اولیه، ۵۷ بیمار مبتلا به وزوز گوش مزمن (بیش از ۶ ماه) غیر ضربان دار که دارای عفونتهای حاد یا مزمن گوش میانی، سابقه بیماریهای تیروئیدی و روماتولوژیک، سابقه تماس شغلی با سروصدا، و سن بالای ۶۵ نبودند، در مطالعه شرکت کردند. بیماران دارای علائم همراه نورولوژیک و وزوز گوش یک طرفه و هر گونه شک به مسایل سیستم اعصاب مرکزی تحت MRI و یا ABR قرار می گرفتند.

پس از دادن توضیحات کامل در باره تحقیق و مراحل آن و بعد از اخذ رضایت آگاهانه شرکت در طرح، برای همه شرکت کنندگان تستهای شنوایی سنجی و آزمایشات خون (شمارش کامل خون، قند خون ناشتا، کراتینین و اوره خون، سدیم سرم و تستهای عملکرد کبد) قبل از درمان و مجدداً در هفته سوم بعد درمان درخواست شد. به بیماران آگاهی داده شد که در صورت تب، گلودرد، راش پوستی، کبودی و خونریزی غیر معمول به پزشک طرح در بیمارستان مراجعه کنند. بیماران به صورت دو سو کور و با استفاده از بلوکهای تصادفی پنج تایی به سه گروه کاربامازپین، اکسکاربازپین و کنترل تقسیم شدند. درمان در گروه کاربامازپین در هفته اول با ۳۰۰mg شبانه شروع شد و پس از هفته دوم تا آخر درمان (هفته ۱۲) به دوز ۶۰۰ میلی گرم روزانه رسید. در گروه اکسکاربازپین نیز با دوز ۴۵۰ میلی در هفته اول شروع شد و از هفته دوم تا آخر درمان به ۹۰۰ میلی گرم افزایش یافت، و در گروه کنترل نیز داروهای تجویز شده به صورت قرص هم شکل با نحوه مصرف یکسان با گروه های قبلی بود. در هر سه گروه در پایان درمان (هفته ۱۲) به مدت ۲ هفته داروها تحت tapering قرار گرفتند. بیماران در سه نوبت-قبل از درمان و پایان هفته های ۸ و ۱۲ درمان-با معیارهای (VAS)^۱ و (TSI)^۲ تحت سنجش وزوز گوش و تاثیر وزوز گوش بر زندگی قرار گرفتند. پرسشنامه TSI شامل ۱۲ سوال درباره اثرات تینیتوس بر تمرکز، خواب و کارهای روزمره بیماران است که هر سوال از ۳ تا ۵ امتیاز (از یک معادل هیچوقت، تا پنج معادل همیشه) دارد و حداکثر ۵۶ امتیاز به آن می تواند تعلق گیرد (۱۵). در VAS نیز بیمار به صورت سوپراکتیو بلندی وزوز گوش خود را بر نمودار عددی نشان می دهد که در آن نمره یک به معنای وزوز گوش خیلی خفیف و ۱۰ به معنای بلندترین شدت وزوز گوش قابل تصور برای فرد می باشد. از ۵۷ نفر شرکت کننده در طرح، یک نفر به علت آلرژی پوستی به کاربامازپین و یک نفر آلرژی پوستی به اکسکاربازپین و ۴ نفر (۱ نفر از هر یک از گروه های درمانی و ۲ نفر از گروه پلاسبو) به علت عدم همکاری لازم از مطالعه خارج شدند و ۵۱ نفر مراحل درمان را به پایان رساندند. جهت آنالیز داده ها برای مقایسه روند تغییرات وزوز گوش بر اساس VAS و TSI از repeated measure analysis استفاده شد. جهت مقایسه شدت وزوز گوش بر اساس

^۱Visual Analogue Scale^۲Tinnitus Severity Index

۱/۷ واحد (۲/۱۷-۴۴/۰/۹۵ CI) کاهش داد. براساس TSI و در هفته های ۸ و ۱۲ درمان نسبت به قبل از درمان، اثرات هر دو داروی کاربامازپین و اکسکاربازپین بر وزوز گوش به ترتیب با (۰/۰۰۰۱) $p <$ و (۰/۰۰۸) $p <$ از لحاظ آماری معنی دار بود، در حالی که این کاهش در گروه پلاسبو در هفته ۸ معنی دار نبود (۰/۱۵۷) $p =$ ولی در هفته دوازدهم معنی دار شد (۰/۰۳۳) $p =$. براساس هر دو معیار VAS و TSI اثرات کاربامازپین و اکسکاربازپین در کاهش وزوز گوش بین هفته های ۸ تا ۱۲ از لحاظ آماری معنی دار نبود و نیز اختلاف کاهش وزوز گوش به تفکیک زمانهای اندازه گیری بین گروههای کاربامازپین و پلاسبو و نیز اکسکاربازپین و پلاسبو و کاربامازپین و اکسکاربازپین معنی دار نبود. برای آنکه از لحاظ بالینی اثرات قابل توجه مداخلات انجام شده در سه گروه پی گیری و مقایسه شود، در هر دو معیار نقاط cut off مشخص شد، به گونه ای که در معیار VAS کاهش بیش از ۲۰٪ در نمره VAS اولیه (قبل از درمان) و در معیار TSI کاهش بیش از ۳ واحد ملاک اثر قابل توجه بالینی قرار گرفت. بر این اساس، کاربامازپین شدت وزوز گوش را به طور قابل توجهی بر اساس VAS (کاهش بیش از ۲۰٪)، در ۵۶٪ افراد کاهش داد که این میزان بر اساس معیار TSI (کاهش بیش از ۳ واحد) ۶۱٪ بوده است. این موارد از نظر آماری نیز معنی دار بوده است (۰/۰۰۳، $p <$ ؛ ۰/۰۰۱، $p <$). اکسکاربازپین شدت وزوز گوش را بر اساس VAS در ۴۶٪ و بر اساس TSI در ۶۲٪ افراد کاهش داد که در هر دو مورد، بویژه در مورد دوم قویا معنی دار بوده است (۰/۰۰۶، $p <$ ؛ ۰/۰۰۲، $p <$). در گروه کنترل نیز کاهش شدت وزوز گوش (بیش از ۲۰٪) در ۳۸٪ افراد اتفاق افتاد که از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. وزوز گوش بر اساس TSI (بیش از ۳ واحد) در ۵۰٪ افراد کاهش یافت که از لحاظ آماری معنی دار بوده است (جدول ۱ و ۲).

VAS و TSI قبل و بعد از مصرف داروها به تفکیک زمانهای اندازه گیری شده Paired T. Test و جهت مقایسه بین گروههای دو گانه از Independent T. Test استفاده شد. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده، نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از ۵۱ نفر شرکت کننده در طرح (۲۸ نفر مرد و ۲۳ نفر زن با میانگین سنی ۱۰/۲۰ ± ۵۱/۹۴ سال) ۱۸ نفر در گروه کاربامازپین و ۱۷ نفر در گروه اکسکاربازپین و ۱۶ نفر در گروه دارونما قرار گرفتند. توزیع جنسی، سنی و شدت وزوز گوش در سه گروه مورد مطالعه از لحاظ آماری یکسان بود. انواع وزوز گوش در بیماران عمدتاً از نوع سوت کشیدن، جیرجیر، و زنگ ممتد بود و هیچگونه موردی از وزوز گوشهای با صدای ذرت بوداده یا دستگاه تایپ وجود نداشت. میانگین میزان کاهش شنوایی (Mean±SD) در گروه کاربامازپین ۲۵/۵ دسی بل، در گروه اکسکاربازپین ۲۵/۲ و در گروه دارونما (پلاسبو) ۲۴/۸ دسی بل و در کل بیماران به طور متوسط ۲۴/۹۴ ± ۱۱/۷۳ دسی بل بود. در هر دو گروه درمانی (کاربامازپین و اکسکاربازپین) تغییری در پروفایل سرمی سدیم خون و تستهای عملکرد کبدی در هفته سوم پس از درمان نسبت به قبل از درمان مشاهده نشد. کاربامازپین، اکسکاربازپین و پلاسبو بر اساس VAS به ترتیب ۶۲/۵٪، ۶۱/۵٪ و ۳۸/۵٪ و بر اساس TSI به ترتیب ۹۴/۵٪، ۸۲/۴٪ و ۷۵٪ شدت وزوز گوش را در بازه زمانی ۱۲ هفته نسبت به قبل از درمان کاهش داد. اثر کاربامازپین بر کاهش وزوز گوش بر اساس VAS- بر خلاف اکسکاربازپین و پلاسبو- در هفته های ۸ و ۱۲ در مقایسه با قبل از درمان به لحاظ آماری معنی دار بود (۰/۰۰۶، $p <$)، به گونه ای که به طور متوسط نمره VAS را ۶

جدول ۱- درصد کاهش وزوز گوش بر اساس VAS به تفکیک < ۲۰٪ و > ۲۰٪ قبل درمان و هفته ۱۲

کل	درصد کاهش VAS بین قبل درمان و هفته ۱۲			گروه	کاربامازپین	اکسکاربازپین	دارونما	کل
	< ۲۰٪	۲۰٪-۵۰٪	۵۰٪-۸۰٪					
کاهش	کاهش	کاهش	کاهش	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد
۴۳/۸	۴۳/۸	۴۳/۸	۱۲/۵	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰
۵۳/۸	۳۸/۵	۷/۷	۷/۷	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰
۶۱/۵	۳۰/۸	۷/۷	۹/۵	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰
۵۲/۴	۳۸/۱	۹/۵	۹/۵	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد

جدول ۲- درصد کاهش وزوز گوش براساس TSI به تفکیک کاهش ۳ < و ۳ > نمره قبل از درمان و هفته ۱۲ درمان

گروه	کاربامازپین	تعداد	کاهش نمره		کل
			TSI > 3	TSI ≤ 3	
اکسکاربازپین	تعداد	۷	۱۱	۱۸	۱۰۰/۰
	درصد	۳۸/۹	۶۱/۱	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰
دارونما	تعداد	۷	۱۰	۱۷	۱۰۰/۰
	درصد	۴۱/۲	۵۸/۸	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰
اکسکاربازپین	تعداد	۸	۸	۱۶	۱۰۰/۰
	درصد	۵۰/۰	۵۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰

درمان با اکسکاربازپین کاهش بیشتر از ۲۰٪ شدت وزوز گوش براساس VAS در ۴۶/۲٪ بیماران مشاهده شد که نزدیک به سطح معنی داری بوده است ($p < 0/066$)، اما در گروه پلاسبو کاهش شدت وزوز گوش (بیشتر از ۲۰٪) در ۳۸/۵٪ بیماران مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی دار نبوده است ($p < 0/33$)، اما در قیاس بین گروه‌های مورد مطالعه، کاربامازپین و اکسکاربازپین برتری بر پلاسبو نداشتند یا به عبارت دیگر از لحاظ آماری اختلاف بین گروهها معنی دار نبوده است.

در مطالعه سانچز که از معیار VAS در بررسی شدت وزوز گوش استفاده کرده نیز کاربامازپین در ۵۰٪ بیماران باعث کاهش وزوز گوش ذکر نشده بود، همچنین از گروه کنترل یا دارونما استفاده نشده بود (۱۴). در مطالعه حاضر کاربامازپین در ۶۱/۱٪ بیماران شدت وزوز گوش را براساس TSI به صورت قابل توجهی (بیش از ۳ واحد) کاهش داد ($p < 0/001$). در گروه تحت درمان با اکسکاربازپین نیز کاهش شدت وزوز گوش براساس TSI (بیش از ۳ واحد) در ۵۸/۸٪ بیماران مشاهده شد که اثر این مورد در کاهش وزوز گوش نیز از لحاظ آماری معنی دار بوده است ($p < 0/002$). دارونما نیز در ۵۰٪ بیماران، شدت وزوز گوش را (بیش از ۳ واحد) کاهش داده است. از لحاظ آماری نیز اثر دارونما در کاهش وزوز گوش از سطح معنی داری برخوردار است ($p < 0/03$) که البته ضعیف تر از داروهای فوق می باشد. در قیاس بین گروههای مورد مطالعه، کاربامازپین و اکسکاربازپین در کاهش وزوز گوش براساس TSI برتری بر پلاسبو نداشتند.

در مطالعه ماردینی^۲ بیماران که تینیتوس ویژه ای به صورت سدهای متناوب شبیه دستگاه تایپ داشتند، پاسخ برجسته ای در درمان با کاربامازپین داشتند (۱۶).

در مطالعه کنگ^۳ نیز ترکیب کاربامازپین با فلوناریزین نسبت به گروه کنترل (ویتامین B6 و فلوناریزین) در کاهش شدت وزوز گوش برتری نداشت (۱۷). در مطالعه ویتسل^۴ نیز گاباپنتین

بحث

در مطالعات متعددی داروهای ضد تشنج مثل کاربامازپین و گاباپنتین جهت کاهش وزوز گوش مورد بررسی قرار گرفته است که در آخرین متاآنالیزها و مرورهای سیستمیک انجام شده تاثیر قابل توجهی، به ویژه در برابر عوارض و ریسکهای احتمالی دیده نشده و همچنان انجام مطالعات بیشتر و با کیفیت بالاتر در این زمینه و با استفاده از داروهای جدیدتر با عوارض کمتر لازم است (۷-۱۳). در این مطالعه، برای اولین بار اثر اکسکاربازپین که آنالوگ جدید کاربامازپین، با عوارض جانبی و تداخلات دارویی کمتری می باشد در کاهش وزوز گوش نسبت به کاربامازپین و دارونما بررسی شده است.

در این مطالعه بیماران مبتلا به وزوز گوش غیرضربان دار به مدت ۱۲ هفته در سه زمان مختلف قبل، هفته ۸ و هفته ۱۲ با آزمونهای VAS و TSI مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته شدند. در این مطالعه علاوه بر آزمون VAS که در مطالعه سانچز^۱ مورد استفاده قرار گرفته بود، مقیاس TSI که وزوز گوش و تأثیر آن بر زندگی فرد را مورد سنجش قرار می دهد نیز به کاررفته است (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر کاربامازپین شدت وزوز گوش را براساس VAS در ۵۶/۲٪ افراد به صورت بارزی کاهش داد (کاهش بیشتر از ۲۰٪). از لحاظ آماری نیز اثر کاربامازپین در کاهش وزوز گوش معنی دار بوده است ($p < 0/003$). اما در گروه تحت

²Mardini

³Kong

⁴Witsell

¹Sanchez

نسبت به پلاسبو در کاهش وزوز گوش اختلاف معنی داری پیدا نکرده بود (۱۸).

در مطالعه دیگری که گاباپنتین جهت درمان مبتلایان به تینیتوس مزمن همراه با ترومای آکوستیک و بدون ترومای آکوستیک به کار گرفتند، گاباپنتین در کاهش وزوز گوش مبتلایان همراه با ترومای آکوستیک در دوز ۱۸۰۰ تا ۲۴۰۰ میلی گرم به طور چشمگیر موثر بوده است (۱۹).

لازم به ذکر است کاهش وزوز گوش براساس VAS و TSI در گروههای تحت درمان با کاربامازپین و اکسکاربازپین در ۸ هفته اول درمان به مراتب بیشتر از هفته های ۸ تا ۱۲ درمان بوده است. در توجیه این اختلاف می توان گفت که اثرات درمان عمدتاً ظرف مدت ۲ ماه خود را نشان می دهند. تفسیر دیگر این یافته می تواند این باشد که جهت نیل به نتایج بهتر شاید نیاز به افزایش دوز داروهای کاربامازپین و اکسکاربازپین بعد از هفته ۸ درمان باشد.

جهت گرفتن نتایج بهتر پیشنهاد می شود، اولاً: مطالعه مذکور در سطح وسیع تر با تعداد شرکت کننده بیشتر در هر گروه و با دوز افزایش یابنده داروهای کاربامازپین و اکسکاربازپین انجام شود، ثانیاً: دسته بندی وزوز گوش بر اساس بیماریهای همراه آن مانند اختلالات روانی، پیرگوشی، آسیب ناشی از ترومای آکوستیک (سر و صدا)، و بیماریهای طبی زمینه ای و بررسی تأثیر داروها در این زیرگروهها می تواند راهکاری دقیق تر برای ارزیابی یک روش درمانی اعم از دارو یا روشهای غیردارویی به شمار آید. به علاوه چنین به نظر می رسد که یافتن روشهای جدید کنترل وزوز گوش در آینده مستلزم تحقیقات نوروفیزیولوژیک و Neuroscience بوده و ارتقاء درمانهای دارویی مؤثر مسلماً به فهم تغییرات نوروترانسمیترها و گیرنده های آنها وابسته می باشد و تا این مکانیسم ها در چگونگی درک وزوز گوش به درستی شناخته نشوند طراحی یک روش درمانی دقیق با شکست مواجه خواهد شد.

تشکر و قدردانی

با سپاس از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان و شرکت داروسازی سبحان رشت و آقای دکتر جعفر عباسپور که طراحی و ساخت پلاسبوها را انجام و آنها را به صورت رایگان در اختیار مجریان طرح قرار دادند.

نتیجه گیری

در مجموع می توان گفت که با وجود برتری تاثیر داروها نسبت به دارونما، برتری داروها نسبت به هم به لحاظ آماری معنی دار نبود.

References:

- 1- Kalcioğlu MT, Bayindir T. Objective evaluation of the effects of intravenous Lidocaine on tinnitus. *Hear Res* 2005; 199:81-88.
- 2- Shaley TL, Nodar RH. Tinnitus: Present and future. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 9:323-328.
- 3- Lockwood Alan H, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus *NEJM* 2002; 347:904-910.
- 4- Dobie RA. A review of randomized clinical trials in Tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109:1202-1211.
- 5- Simpson J, Davies WE. Recent advances in the pharmacological Treatment of Tinnitus. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:12-18.
- 6- Shulman A, Goldstein B. Subjective Idiopathic Tinnitus and palliative care: A plan for diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2009; 42. Issue1
- 7- Donaldson I. Tegretol: A Double blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95:947-951.
- 8- Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol* 1985; 47: 262-266.
- 9- Marks NJ, Onisiphon C, Tromocoe JR. The effect of single doses of amylobarbitone sodium and carbamazepine in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95:941-945.
- 10- She w, Dai Y, Du X. Treatment of subjective Tinnitus: A Comparative clinical study of Intratympanic steroid injection VS: Oral carbamazepine. *Med Sch Monit* 2009; 15:135-139.
- 11- Murai K, Tyler RS, Heerker LA. Reviews of pharmacological treatment of Tinnitus. *Am J Otol* 1992; 13:454-464.
- 12- Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD007960.
- 13- Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope* 2011; 121:1555-64. doi: 10.1002/lary.21825.
- 14- Sanches TG. Lidocaine test in patients with Tinnitus, rational of accomplishment and relation to the Treatment with carbamazepine. *Auris Nasus larynx* 1999; 26:411-417.
- 15- Shiley Sg, Folmer RL, MCMenomey SO. Tinnitus and hyperacusis. In: Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Shuller DE. editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Pennsylvania: Mosby, Inc; 2005. p. 2832-2847.
- 16- Mardini MK. Ear-Clicking Tinnitus responding to carbamazepine. *N Engl J Med* 1987; 317:542.
- 17- Kong Ma F, Xin Y, Zhao Y, Li N. Efficacy of carbamazepine combined with flunarizine hydrochloride for treating Tinnitus. *Lin Chung Er Bi Yan Hon Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008; 22:1016-1022.
- 18- Witsell DL, Hannley MT, Stinnetts. Treatment of tinnitus with Gabapentin: A pilot study. *Otology Neurotol* 2007; 28:11-15.
- 19- Bauer CA, Brozoski TJ. Effect of gabapentin on the sensation and impact of Tinnitus. *Laryngoscope* 2006; 116:675-81.