

이명의 약물치료

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

박 성 환 · 고 의 경

Pharmacologic Therapy of Tinnitus

Sung-Hwan Park, MD and Eui-Kyung Goh, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

이명으로 인한 괴로움의 정도 및 지속시간 등에 다양한 차이를 보일 수 있으나, 대략적으로 성인 10%에서 5분 이상 지속되는 자발적 이명을 경험하며, 1%에서는 이명으로 인하여 심한 정도의 불편감 내지 짜증을 겪는다.¹⁾ 노인 연령층에서는 그 빈도가 증가하여 약 30%가 이명을 호소하고, 2.5%는 일상생활에 영향을 줄 정도로 고 한다.²⁾

항우울제 및 GABA, 프로스타글린딘 제제 등이 일부 긍정적으로 보고되고 있으나, 아직까지 공식 인증기관(Food and Drug Administration, European Medicine Agency)에서 이명의 치료로 승인받은 약물 치료법은 아직 없다.³⁻⁵⁾ 이는 이명이 단일 원인보다는 여러 다양한 요인이 복합되어 나타나는 증상으로, 이명의 경과 및 치료 정도에 습관화, 인식정도, 정서적 측면 등 여러 요인이 관여하기 때문으로 생각된다. 소리치료를 포함한 이명 재훈련치료가 도입되어 환자에게 도움을 주고 있지만, 이는 많은 시간과 노력이 소요되는 단점이 있어, 임상에서 약물 치료가 주된 치료의 축이 되고 있는 것 또한 사실이다.⁶⁾

이명의 치료는 먼저 그 원인이 될 수 있거나 악화시킬 수 있는 고혈압, 당뇨, 빈혈, 갑상선 질환, 고지혈증 등의 기존 질환을 조절하는 것으로 시작해야 한다. 이명을

유발할 수 있는 약제(aminoglycosides, salicylates, quinine, oral contraceptives, cocaine 등), 음식(smoking, coffee, tea, coke, alcohol) 등을 피하며 내이 손상을 유발하는 큰 소음에 노출되는 것을 방지한다.⁷⁾

돌발성 난청, 저음역 난청, 음향외상이나 메니에르 병과 같은 이과적 질환은 각각의 질환을 치료하는 것이 이명의 개선에도 도움이 된다. 이명이 생활에 미치는 영향이나 괴로운 정도, 주요 우울이나 불안의 동반 유무, 발생 후 지속기간 등을 고려해야 한다.

이명의 약물 치료는 와우 및 중추신경계에 작용하여 이명 자체를 없애는 것, 또는 이명과 연관된 괴로움을 없애고 적응을 쉽게 하는 방향 두 가지로 나누어 볼 수 있지만⁸⁾ 그 구별이 명확한 것은 아니다. 이명 자체를 억제하는 것 뿐 아니라, 짜증, 불안, 불면 등 연관 증세의 개선을 위해 상담 및 약물치료가 도움이 될 수 있다. 약물 사용에 따른 효과 및 추가 비용, 부작용, 의존성 및 약물 중단 이후의 재발, 기존 복용 중인 약제와의 상호작용, 만성 간질환 및 부정맥 등의 환자병력, 환자와 의사의 상호관계 등을 종합적으로 판단하여 약물을 처방하여야 한다(Table 1). 따라서 저자들은 이명의 치료로 쓰이고 있는 대표적 약제들의 효과, 작용기전 및 제한점에 대하여 검토해보고자 한다.

교신저자 : 고의경, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10 부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7335 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : gohek@pusan.ac.kr

항 불 안 제

Alprazolam(xanax[®])은 GABA 수용체와 결합하여

Table 1. A principle of managing the patient with troublesome tinnitus

1. Thorough physical examination, hearing test, routine lab
2. Avoid possible causes of tinnitus
 - aminoglycosides, quinines, salicylate, oral contraceptives, cocaine, caffeine, diuretics, smoking, tea, coffee, coke etc
 - noise of large intensity
3. Manage underlying medical diseases
 - hypertension, anemia, diabetes, hyperthyroidism, hyperlipidemia
4. Treat other otological disease
 - sudden hearing loss, Meniere's disease, COM etc.
5. Take account of
 - Drug effectiveness/side effect
 - Effect or annoyance of tinnitus
 - Tinnitus character, onset, duration, loudness
 - Comorbidity such as major depression, anxiety, insomnia, concerns
 - Medical history; cardiovascular, endocrinologic, drug side effect
 - Associated otologic symptoms as hearing, hyperacusis, vertigo
 - Drug dependency, recurrence after drug-stopping
 - Rapport between the doctor and patients
6. Focus on amelioration than elimination of tinnitus
7. Supportive counseling & explanation

그 작용을 증가시키는 benzodiazepine의 일종으로, 이명의 중추신경계로의 전달을 억제하며, 이명과 동반되는 불안감, 불면증 등 이차적 반응을 감소시키는 것으로 생각된다. 적절히 선택된 환자에서 차폐가 이명의 효과적으로 감소시키며, 차폐를 사용할 수 없는 환자에서 경구적 alprazolam이 대안이 될 수 있다.⁹⁾

Johnson 등의 이중맹검 실험에서 alprazolam을 투여 받은 17명 중 13명(76%)에서 이명 크기(tinnitus synthesizer와 visual analog scale를 이용하여 평가)의 감소가 있었던 반면, 위약(lactose)을 복용한 19명 중에서 오직 1명만이 크기가 감소하였다고 한다.¹⁰⁾ 12주간의 실험기간 중 부작용은 경미하였으나, 개인별로 약물에 대한 감수성이 다르므로 약물 용량 처방에 주의를 요구하였다. 그러나 이 논문은 환자 선정에 대한 자세한 기술이 누락되어 있고 교차실험을 실시하지 않아 한계로 지적받았다.³⁾ 이후 Jalali 등은 이명에 대한 alprazolam의 효과를 이중 맹검 교차법(double blind, randomized, cross-over trial)으로 임상 연구하였다.¹¹⁾

불안 장애 및 보청기 사용자를 제외하고 1년 이상 경과된 비박동성(non pulsatile) 이명 환자 36명을 대상으로 하여 alprazolam 치료군(1.5 mg까지 점진적으로 증량)과 항히스타민 대조군을 비교한 결과, visual analog scale(VAS) 항목에서만 위약에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였고 이명크기 및 tinnitus handicap inventory(THI) 항목은 유의한 차이를 보이지 않았다.

다른 benzodiazepine 중 oxazepam, clonazepam도 대조군(항히스타민)에 비하여 이명조절에 도움이 되었으나, 약물을 중단하였을 때 그 효과는 소실되었다.^{12,13)}

심한 괴로움을 주는 와우성 이명 환자 30명을 대상으로 clonazepam 단독 치료군, clonazepam과 gabapentin을 병용한 치료군, 그리고 위약군의 효과를 전향적 무작위 맹검법으로 비교하였을 때, gabapentin을 clonazepam에 병용한 치료군이 위약에 비해서는 효과적이었으나, clonazepam 단독치료에 비하여 차이는 없었다.¹⁴⁾

Diazepam의 경우, 우울증을 악화시킬 수 있고 이중맹검법(double blind trial)에서 이명 치료에 효과가 없었다.^{15,16)} Benzodiazepine의 사용과 관련된 부작용으로 의존성, 진정작용, 운동실조, 우울증, 졸림 등이 보고되어 있다.¹⁷⁾

Alprazolam은 국내에 0.25 mg, 0.5 mg 용량으로 다양한 회사에서 시판되고 있다. 수면무호흡증, 케토코나졸/이트라코나졸 사용자, 알콜 및 약물 의존성, 갈락토스 불내성, 급성 폐쇄각 녹내장 등에서 금기로 되어 있다. Oxazepam은 국내에 10 mg 제형이 시판되고 있으며, 항불안제로 분류되며, 불안 및 알콜급성 폐쇄각 녹내장, 중증근무력증, 중증 간부전, 알콜 중독환자 및 유소아에서 금기이다. 국내에서 clonazepam(리보트릴®; 0.5 mg)은 항간질약으로 처방되며, 서서히 증량하여야 한다.

항 경련 제

Carbamazepine(tegretol®)은 항경련제로서, 신경과활성(neural hyperactivity)을 감소시켜, 와우 및 중추성 이명을 조절하는 것으로 생각된다.²⁾ Sanchez 등

이 잘 낫지 않는 이명환자를 대상으로 리도카인 정맥 주사와 경구 carbamazepine의 이명 치료효과에 대해 발표한 바에 따르면, 2% lidocaine(1 mg/kg in 3 min) 군에서 이명이 소실되거나 호전된 비율이 76%였으며, 경구 carbamazepine(50 mg에서 600 mg까지 증량) 군에서 최대 3개월까지 사용하였을 때, 50%에서 이명의 호전을 보였다.¹⁸⁾ Carbamazepine의 이명에 대한 효과는 lidocaine 반응검사결과와 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 14%(5예)에서 약물 사용과 관련된 전정 어지럼, 편두통, 피부발진과 같은 부작용으로 치료를 그만두어야 했음을 고려할 때, lidocaine test에서 이명이 개선되는 사람에서 항경련제 복용을 권고하였다.¹⁸⁾

Levin의 보고에서는 carbamazepine이 특히 “type-writer”, “popping corn” 또는 “ear clicking”로 표현되는 간헐적인 이명에 유의한 효과가 있다고 하였다.^{19,20)}

그러나 Dobie 등의 무작위 실험에서는 이명에 대한 효과가 입증되지 않았다.^{4,21)} 또한 flunarizine과 vitamin B6으로 치료한 군과, flunarizine과 carbamazepine으로 치료한 군에서 치료군 사이에 이명에 대한 효과는 차이가 없는 반면, 부작용은 carbamazepine을 사용한 군에서 유의하게 높다는 부정적 보고도 있다.²²⁾ 부작용으로 간기능 장애, 백혈구 감소를 포함한 혈액장애, 피부발진, 어지럼, 위장장애, 저혈압이 발생할 수 있다.¹⁷⁾ 중증 혈액장애, 방실 블록이나 중증 서맥, 골수 억제 및 간성 포르피린증 기왕력, MAO inhibitor 복용자는 금기에 해당한다. 그 외 배뇨 곤란이나 녹내장, 갑상선기능 저하자, 임부에 신중 투여해야 한다.

Carbamazepine은 alprazolam 등에 반응이 없을 때 이차적으로 사용하거나 근경련성 이명에서 고려하는 것이 바람직하다. 다른 항경련제로 흔히 처방되는 valproic acid의 경우에는 일부 케이스로 발표되는 정도이다.²³⁾ 간질치료제 및 신경통 치료로 사용되는 gabapentin도 이중 맹검 임상시험에서 이명에 대한 효과는 대조군과 차이가 없었다.^{24,25)}

Glutamate 길항-GABA 효현제

Glutamate 길항제, GABA 효현제로 작용하는 것으로 알려진, acamprosate는 알콜 의존성 치료에 사용되는

약물이다. Azebedo 등에 따르면, 위약의 44%에 비하여 acamprosate 치료군 87%에서 호전(loudness, annoyance 항목) 되었다. 그리고 그 효과는 치료 1개월에는 효과가 없었으나, 3개월째 현저하였다고 하였다.²⁶⁾

임상에서 근이완제로 흔히 처방되는 baclofen 역시 GABA-B 수용체에 작용하는 GABA 유사체로, 이명에 대한 이중 맹검 전향적 연구에서 효과가 없었다.^{3,27)}

고실내 스테로이드 주사법

내이기관의 주관적 이명을 발생 3개월 내 치료했을 때(4 mg dexamethasone perfusion, 3개월 연속 월 3회 투여) 이명 소실 : 34%, 유의한 소실 : 40%로 효과적이었다는 보고가 있다.²⁸⁾ 그러나 메니에르 병에서는 이명감소 효과가 뚜렷하나, 노인성 난청처럼 양측성 감각신경성 난청과 동반된 이명에서는 효과가 없다는 보고도 존재한다.²⁹⁾ 스테로이드에 의해 효과를 볼 수 있는 메니에르병, 돌발성 난청, 자가면역성 내이질환과 동반된 이명은 어느 정도 효과를 기대해 볼 수 있겠지만 그 효과는 이명 발생기간이 오래되지 않은 환자를 대상으로 한 것임을 고려해야 한다.

국소 마취제

리도카인(lidocaine)은 국소 마취, 항부정맥제로서 여러 연구에서 통증 뿐 아니라, 이명을 억제하는 약물로 와우뿐 아니라 중추 청각 경로에도 작용하는 것으로 알려져 있다.^{18,30)} 중추 신경계의 비정상적 과민성을 억제하고 청각계 신경 경로를 억제함으로써 작용하는 것으로 생각된다.³¹⁾ ECoG를 이용한 연구에서 cochlear microphonics, action potential이 감소하였다.³²⁾ 청각경로에서 발견되면서 이명과 관련성이 있을 수 있는 다양한 이온채널과 수용체가(voltage-gated Na^+ , K^+ , Ca^{2+} channels ; glutamate, GABA, glycine, vanilloid receptors) 리도카인에 의해 영향을 받았다.³⁰⁾ 이명의 효과는 일시적이지만, 보고자에 따라 40~90%까지 효과가 있다고 하였다.^{8,31)} 정맥 주사에 따르는 일시적 이명억제 효과를 보다 연장하기 위한 연구들이 이루어지고 있는데, poly lactic/glycolic acid(PLGA) micropar-

title을 이용하여 와우로 지속적으로 투여한 동물 실험에서는 약 3일간 와우 내에 리도카인 농도가 유지되었다.³³⁾ 항부정맥제 중에서 리도카인과 달리 경구로 투여 가능한 tocainide는 일부 논문에서 이명 감소를 보고하였으나, 이명 효과를 보이기 위해서는 피부 발진을 비롯한 부작용의 빈도가 높고 리도카인에 비해 효과는 낮은 것으로 보인다.³⁴⁻³⁶⁾

리도카인의 사용으로 인한 단점으로 그 효과가 수분 정도로 짧다는 점, 정맥으로 천천히 주사해야 하는 점이 있다. 부작용으로 저혈압, 부정맥, 현훈, 졸음, 심정지가 올 수 있으므로 사용에 주의하여야 한다.⁸⁾

프로스타글란딘 E1 유사체(Prostaglandin E1 Analogue ; Misoprostol)

몇 가지 종류의 프로스타글란딘(PGI₂, PGE₂, PGF₂)이 내이의 혈관조(stria vascularis)와 와선인대(spiral ligament)에서 생성되고 외림프에서 존재(PGI₂, PGF₂)하는 것으로 볼 때 프로스타글란딘이 내이의 미세 순환에 신경조절물질이나 호르몬으로서 관여할 것으로 생각된다.³⁷⁾ Yilmaz 등은, 고혈압, 당뇨, 갑상선 질환 등 내과 질환이 동반되지 않은, 6개월 이상 된 이명 환자 40명을 대상으로 전향적 대조군 연구를 실시하여 misoprostol의 이명에 대한 효과를 발표하였다. Misoprostol(cytotec®)을 첫 주에 200 ug(1 tablet daily)으로 시작하여 4주까지 각각 200 ug씩 증량하여 800 ug으로 3개월 이상 복용하였다. Misoprostol 복용 군에서 동일 용법의 위약군(75% lactose, 25% cellulose)에 비하여, 4개월 후 평가하였을 때, 이명의 크기에서는 유의한 감소(15 dB 이상의 이명 크기 감소 : 64% vs. 33%)가 있었으나 환자가 주관적으로 평가한 불편한 정도(annoyance level, 10점 척도에서 3점 이상 감소 : 36% vs. 17%)에서는 유의한 차이를 보이지는 않았다.³⁷⁾ 단, 위약 및 치료군 모두에서 시간에 따른 이명의 크기 및 이명 점수가 유의하게 감소한 것은 임상적으로 시사하는 바가 크다. 발생 원인으로 나누어 보았을 때, misoprostol의 효과는 이명이 갑자기 발병한 경우 및 음향 외상에서 높았으며 상대적으로 이독성 및 물리적 외상의 경우에는 효과가 적은 것으로 나타났다.³⁷⁾ 같은 연

구자들에게 의하면, 고혈압 혹은 당뇨병자에서도 misoprostol이 어느 정도 효과를 보였다고 한다.³⁸⁾ Misoprostol은 NSAIDs과 관련된 위장염에 적용되는 약제로, 국내에서 다양한 제품이 시판되는 중이며, 약제 과민자, 임신부에 금기(FDA X class) 외에 비교적 안전한 약물이다.

항우울제

Robinson 등의 review에 따르면, 항우울제는 우울증이나 불안증세가 있는 환자, 이명 정도가 심한 환자, 그리고 충분한 용량을 오랫동안 복용한 환자에서 효과가 있었다.³⁹⁾ 항우울제가 일부 이명을 악화시킨다는 보고가 있으나, 어떤 종류가 이명에 도움이 되고, 어떤 것이 악화시키는 지는 명확하지 않다. Serotonin selective reuptake inhibitor(SSRI)가 삼환 항우울제보다 환자들이 잘 견디기 때문에 SSRI를 일차적으로 처방할 것을 권고하였다. Dobie 등은 nortriptyline을 사용하여 우울증을 동반한 이명환자에서 전반적 상태의 호전을 보고하였다.²¹⁾ Sullivan 등이 심한 만성 이명 환자를 대상으로 nortriptyline을 사용한 12주의 이중 맹검 임상 실험에서 우울증세, 기능적 장애, 이명의 크기가 감소(13.6 dB vs 20.0 dB at final loudness match)하였다고 보고하였다.⁴⁰⁾ Baldo 등의 Cochrane review에 따르면, 삼환 항우울제가 이명에 정도의 효과가 있으나, 이는 방법론적 bias에 의할 수 있으므로, 항우울제가 이명을 개선한다고 결론짓기엔 증거가 불충분하다고 하였다.⁴¹⁾ Nortriptyline은 25 mg을 취침 전 복용하여 1주일 동안 용량을 증가시켜 최대 100 mg까지 사용할 수 있으며, 부작용으로 구강 건조감, 시력장애, 변비, 잔노감, 지남력 장애, 혼돈 진정, 기립성 저혈압이 발생할 수 있다.⁸⁾ 진정, 성기능장애, 구강건조가 비교적 흔하다고 알려져 있다.

Nortriptyline은 국내에서 sensival®(10 mg, 25 mg)이 항우울제로 시판 중이며, 삼환계 항우울제에 과민자, 녹내장, 요폐, 마비성 장마비, 최근 심근 경색환자, 중증의 심장 전도장애, 삼환계 항우울제 사용자 및 MAO inhibitor를 사용 중 인자, 조증, 수유, 18세 이하, 갈락토오스 불내성 등에서 금기로 되어 있다.

은행잎 추출제(Ginkgo Biloba Extract)

혈액의 점도를 감소시키고, 혈관을 확장하여 혈액 순환을 개선하며 뇌기능의 보조, 대사 및 노화 관련 신경 전달 물질의 작용에 관여하는 것으로 알려져 있다. 초기 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혈관 기원성 이명의 치료에 쓰이며, 노화방지, 감각신경성 난청의 예방, 황반 변성 방지 등 다각도로 처방되고 있다.^{8,42)} salicylate에 의해 발생한 이명에서 고용량으로 사용했을 때 이명이 감소했다는 보고가 있기는 하지만, 그 외 많은 연구에서 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.³⁾ warfarin 및 항혈소판약제, 특정 종류의 herb와 병용시 출혈의 위험성이 증가된다.⁴²⁾

기 타

Trimetazidine(vastinan[®])

Free radical 생성을 억제하고 ATP 생성을 촉진하여 허혈상태의 세포를 회복시킨다.¹⁷⁾ 세포막의 이온펌프와 에너지 기능회복을 유도한다고 알려져 있으며, 하루 20 mg 3개월 사용한다. 부작용으로 소화기 장애, 두통, 가려움, 불면증 등이 발생할 수 있다.⁸⁾ 망막질환, 혈관성 어지럼증이나 이명 등에 사용된다.

항히스타민

알러지가 동반된 경우에 도움이 될 수 있다.⁸⁾ 점액의 감소가 이관기능을 개선하여 중이 저류액을 감소시키는 것으로 생각되며 와우의 혈관 확장을 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 졸림, 불안, 진정작용 중추 신경계의 억제 및 자극, 구강 건조감 등이 발생할 수 있다.

ATP(adenosine triphosphate)

체내 각 부위에서 고에너지로 사용되며, 뇌혈관 저항을 감소하고 말초 증상을 개선시켜 이명에 부분적 완화를 보인다.¹⁷⁾

Pentoxifylline(trental[®])

적혈구의 변형과 혈소판 응집을 억제하고 혈액 점도

를 낮추어 미세 순환을 개선한다. 하루 400 mg 3회 투여, 8주 이내 사용한다. 부작용으로 위장장애, 오심, 소화불량, 불안, 어지럼증, 두통, 섬망, 시야 장애가 발생할 수 있다.¹⁷⁾

Ca channel blocker ; nimodipine

뉴론이나 세포내로의 calcium influx를 억제함으로써 세포손상을 방지한다.⁷⁾

아 연

체내 필수 미량 원소의 하나로서, 화학반응의 촉매, 유전자 발현을 조절한다. 부족할 때 이명, 감각신경성 난청, 미각장애, 후각장애, 야맹증 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ Ochi 등은 아연 수치가 낮았던 이명 환자군에서 아연 복용 후 대조군에 비하여 효과가 있었다고 보고하였으며,⁴³⁾ Arda 등도 대조군과 유의한 차이를 보고하였으나,⁴⁴⁾ Paaske, Yetiser 등의 논문에서는 차이를 보이지 못했다.^{45,46)}

비타민 ; Vitamin A, B₆(niacin), B₁₂(riboflavin)

이상 임상에서 이명 치료로 처방되고 있는 약제들에 대해 간략하게나마 검토를 해보았다. 실제 임상에서 처방되는 것에 비하여 일반화할 수 있는 단일 치료법은 아직 확립되어 있지 못한 것이 사실이다. 앞으로 이명 치료 효과를 입증할 수 있는 체계적이고 잘 설계된 새로운 연구가 나와야 하며, 현재까지 이명에 대하여 긍정적인 효과가 보고된 alprazolam, misoprostol, acamprosate, 항우울제 등에서 치료 용량 및 기간 등에 관련된 추가 실험이 있어야 할 것이다.

그렇다고 해서 환자에 부정적 인상을 주거나 치료를 소홀히 하면 안 된다. 이명은 그 빈도가 흔할 뿐 아니라 일상생활에 큰 영향을 미칠 수 있고 이명의 경과가 환자의 인식이나 정서 상태와 밀접한 관계를 가지기 때문이다. 이명에 대한 약물 치료를 할 때, 초기에 효과가 나타나지 않는 경우가 많고, 환자가 시간이 지나면서 점차 이명에 적응하고 호전되는 경향이 있기 때문에 상당한 기간의 외래 치료가 필요함을 알려주는 것이 좋다. 충분한 설명과 적극적 상담을 실시하면서 적절한 범위 내에서 선택적 약제를 사용하여, 환자의 만족도를 높여야

할 것이다.

중심 단어 : 이명 · 약물치료.

본 연구는 2010년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

- Vestergaard V, Tinnitibus-investigation and management. *BMJ* 1997;314(7082):728-31.
- She W, Dai Y, Du X, Chen F, Ding X, Cui X. *Treatment of subjective tinnitus: a comparative clinical study of intratympanic steroid injection vs. oral carbamazepine. Med Sci Monit* 2009;15(6):PI35-9.
- Patterson MB, Balough BJ. *Review of pharmacological therapy for tinnitus. Int Tinnitus J* 2006;12(2):149-59.
- Elgoyhen AB, Langguth B. *Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. Drug Discovery Today* 2010;15(7-8):300-5.
- Meeus O, De Ridder D, Van de Heyning P. *Administration of the Combination Clonazepam-Deanxit as Treatment for Tinnitus. Otol Neurotol* 2011 Feb 25. [Epub ahead of print]
- Park SH. *Pharmacological therapy for tinnitus. ORL Pusan meeting XI;2010. p.49-55.*
- Chang KH. 이명의 약물요법. 제6회 가톨릭대학교 이과학 심포지움 *Otology Update*;2004. p.51-3.
- Park CW. *Pharmacologic therapy for tinnitus. Tinnitus basics and clinical management*;1999. p.49-60.
- Vernon JA, Meikle MB. *Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(2):307-20.
- 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.
- Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R. *The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. Med Sci Monit* 2009;15(11):PI55-60.
- Dobie RA. *A review of randomized clinical trials in tinnitus. Laryngoscope* 1999;109(8):1202-11.
- Lechtenberg R, Shulman A. *Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. J Laryngol Otol Suppl* 1984;9:271-6.
- Bahmad FM Jr, Venosa AR, Oliveira CA. *Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. Int Tinnitus J* 2006;12(2):140-4.
- Goodye RJ. *Drugs in the treatment of tinnitus. In: Kitahara M, editor. Tinnitus Pathophysiology and Management. Tokyo: Igaku-shoin;1988. p.64-73.*
- Kay, NJ. *Oral chemotherapy in tinnitus. Br J Audiol* 1981;15(2):123-4.
- 여승근. 이명의 최신 약물 요법. *경희 이명세미나*;2010. p.50-63.
- Sanchez TG, Balbani AP, Bittar RS, Bento RF, Câmara J. *Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. Auris Nasus Larynx* 1999;26(4):411-7.
- Levin RA. *Typewriter tinnitus: a carbamazepine-responsive syndrome related to auditory nerve vascular compression. ORL J Otorhinolaryngol Realt Spec* 2006;68(1):43-6.
- Mardini MR. *Ear-clicking "tinnitus" responding to carbamazepine. N Engl J Med* 1987;317(24):1542.
- Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J. *Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. Am J Otol* 1993;14(1):18-23.
- Kong X, Ma F, Xin Y, Zhao Y, Lin N. *Efficacy of carbamazepine combined with flunarizine hydrochloride for treating tinnitus. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;22(22):1016-8, 1022.
- Menkes DB, Larson PM. *Sodium valproate for tinnitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):803.
- 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.
- Bakhshae M, Ghasemi M, Azarpazhooh M, Khadivi E, Rezaei S, Shakeri M, et al. *Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(5):525-30.
- Azevedo AA, Figueiredo RR. *Treatment of tinnitus with acamprosate. Prog Brain Res* 2007;166:273-7.
- Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA. *A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. Am J Otol* 1996;17(6):896-903.
- Cesarani A, Capobianco S, Soi D, Giuliano DA, Alpini D. *Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. Int Tinnitus J* 2002;8(2):111-4.
- Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. *Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). Throat J* 1996;75(8):468-71, 474, 476 passim.
- Trellakis S, Lautermann J, Lehnerdt G. *Lidocaine: neurobiological targets and effects on the auditory system. Prog Brain Res* 2007;166:303-22.
- Melding PS, Goodey RJ, Thorne PR. *The use of intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. J Laryngol Otol* 1978;92(2):115-21.
- Majumdar B, Mason SM, Gibbin KP. *An electrocochleographic study of the effects of lignocaine on patients with tinnitus. Clin Otolaryngol Allied Sci* 1983;8(3):175-80.
- Horie RT, Sakamoto T, Nakagawa T, Tabata Y, Okamura N, Tomiyama N, et al. *Sustained delivery of lidocaine into the cochlea using poly lactic/glycolic acid microparticles. Laryngoscope* 2010;120(2):377-83.
- Emmett JR, Shea JJ. *Treatment of tinnitus with tocainide hydrochloride. Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88(4):442-6.
- Vermeij P, Hulshof JH. *Dose finding of tocainide in the*

- treatment of tinnitus. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24(4):207-12.
- 36) Lenarz T, Gülzow J. *Tinnitus therapy with lidocaine and tocainide. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985;64(12):604-8.
 - 37) Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O, Ozluoglu LN. *Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(5):604-10.
 - 38) Akkuzu B, Yilmaz I, Cakmak O, Ozluoglu LN. *Efficacy of misoprostol in the treatment of tinnitus in patients with diabetes and/or hypertension. Auris Nasus Larynx* 2004;31(3):226-32.
 - 39) Robinson S. *Antidepressants for treatment of tinnitus. Prog Brain Res* 2007;166:263-71.
 - 40) Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C. *A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus. Effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. Arch Intern Med* 1993;153(19):2251-9.
 - 41) Baldo P, Doree C, Lazzarini R, Molin P, McFerran DJ. *Antidepressants for patients with tinnitus. Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD003853.
 - 42) Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. *Ginkgo biloba. Am Fam Physician* 2003;68(5):923-6.
 - 43) Ochi K, Ohashi T, Kinoshita H, Akagi M, Kikuchi H, Mitsui M, et al. *The serum zinc level in patients with tinnitus and the effect of zinc treatment. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1997;100(9):915-9.
 - 44) Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN. *The role of zinc in the treatment of tinnitus. Otol Neurotol* 2003;24(1):86-9.
 - 45) Yetiser S, Tosun F, Satar B, Arslanhan M, Akcam T, Ozkaptan Y. *The role of zinc in management of tinnitus. Auris Nasus Larynx* 2002;29(4):329-33.
 - 46) Paaske PB, Pedersen CB, Kjems G, Sam IL. *Zinc in the management of tinnitus. Placebo-controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100(8):647-9.