

A M I N E P T I N
(ANTIDEPRESAN DENGAN MEKANISME DOPAMINERGIK)

1. ANTI DEPRESSIVE AGENTS
2. DEPRESSIOTI

KKU
KK
616.852 706 1
Bad
a

oleh :
dr. Didi Aryono Budiyono
dr. Hendy Margono

M I L I K
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
S U R A B A Y A

0230019943111

LAB/UPF ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR/RSUD DR. SOETOMO
S U R A B A Y A

A M I N E P T I N**(ANTIDEPRESAN DENGAN MEKANISME DOPAMINERGIK)**

oleh :

dr. Didi Aryono Budiyono (*)

dr. Hendy Margono (**)

I. PENDAHULUAN

Depresi telah dikenal sejak jaman Hippokrates yang disebut sebagai melankoli. Gejala-gejala (gambaran klinik) nya yang dikemukakan sampai sekarang tidak atau sedikit sekali perubahannya. Depresi dapat terjadi pada orang kaya atau miskin, semua suku bangsa, agama, jabatan yang terendah sampai tertinggi.^{19,51,56}

Depresi dapat berbentuk suatu gejala atau kumpulan gejala (sindroma) dan dapat pula sebagai kesatuan penyakit nosologik.^{39,46,56} Di Inggris dikenal sebagai "disease", "Illness", juga sebagai "sickness".⁵² Di Indonesia belum ada angka kejadian yang pasti. Warganegara Indonesia keturunan Cina mempunyai kecenderungan lebih banyak depresi daripada warganegara asli. Demikian juga di Argentina, suku Indian Alto-Plano, di Israel imigran yang datang dari barat mempunyai kecenderungan lebih banyak yang depresi dari pada yang dari timur.⁵²

Prevalensi dan insidensi bervariasi dari kultur ke kultur, baik sesama atau berbeda bangsa (Murphy & Leighton, 1965; Silverman, 1968; Engelsman, 1980; Murphy, 1982; Singer, 1984). Sangat besar kemungkinan prevalensi dan insidensi depresi akan berkembang dari tahun ke tahun. Di satu pihak umur harapan hidup meningkat, namun prosentase resiko tinggi dalam masyarakat yang terkena depresi juga makin meningkat. Cepatnya perubahan lingkungan psikososial, disintegrasi dalam keluarga dan isolasi sosial, sering

*) Dokter Depkes dalam pendidikan keahlian pada Lab/UPF Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

***) Dokter Ahli Ilmu Kedokteran Jiwa, Staf Pengajar pada Lab/UPF Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.



meningkatkan situasi akut atau perpanjangan stres lingkungan yang membuat reaksi depresi. Meningkatnya morbiditas penyakit khronik akan menambah depresi seperti penyakit kardiovaskular, gangguan pencernaan, endokrin, dapat mengakibatkan gejala depresi terutama bagi penderita dan juga keluarganya. Tidak semua penderita depresi "ingin larut" dalam gejala-gejala kliniknya, mereka juga ingin tetap aktif bekerja. Oleh karena itu perlu penanganan yang baik antara lain dengan menggunakan antidepresan yang bisa menyebabkan penderita tetap aktif sepanjang hari, yaitu amineptin. Selanjutnya dalam tulisan ini akan dibahas beberapa aspek, misalnya struktur kimiawi, farmakologi, farmakokinetik, neurokimiawi, efek samping, studi perbandingan dan resistensi.^{4,43,51,52,54}

Pemakaian obat-obat tertentu dapat mencetuskan terjadinya depresi, misalnya hormon, steroid, antihipertensi, hipnotik, antianxietas. Saat ini diperkirakan 100 juta orang penduduk dunia menderita depresi secara klinis tiap tahun. Bila angka yang sama diterapkan di Indonesia, maka angka tersebut akan berkisar 3 juta untuk 165 juta orang penduduk Indonesia dan akan meningkat terus.²⁵

Belum lagi telah dikenal suatu keadaan yang disebut depresi tersamar, yaitu kondisi depresif yang memanifestasikan diri terutama pada gejala-gejala somatik (Kielholz, 1973). Diperkirakan oleh Watts (1982) bahwa terdapat 98% penderita depresi tersamar dan terlihat seperti gunung es di lautan, yang tampak hanya puncaknya saja.^{3,25,34,51}

Sesungguhnya Kurt Schneider sejak tahun 1920 telah memperkenalkan istilah "*Vital depression*" dalam psikopatologi Jerman yang mengikuti deskripsi fenomenologi filosofi Max Scheler dalam kedudukan kehidupan emosional (*schichtung des emotionalen Lebens*). Dengan kata lain "*Vital depression*" adalah keadaan pikiran dan simtom fisik yang dapat didiagnosis, keadaan ini bisa terdapat pada depresi reaktif maupun endogen atau pada keadaan psikiatrik lain. Hal tersebut sudah merupakan indikasi pemberian antidepresan.³⁵

Dengan berbagai keterangan tersebut diatas, seharusnya gangguan depresif menempati gangguan terbesar dari seluruh gangguan psikiatrik, namun kenyataannya terbalik.³¹

II. KLASIFIKASI OBAT ANTIDEPRESIVA

Obat antidepresiva adalah obat-obatan yang dapat menghilangkan gejala-gejala depresi pada orang yang menderita depresi, sedang pada orang yang normal sebaliknya tidak menimbulkan kegembiraan. ^{19,30}

Klasifikasinya berdasarkan bermacam cara :

a. Berdasar cara kerja:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. "Mono Amin Oksidase inhibitor" | -Isokarboksasid
-Fenelzin
-Tranilsipromin |
| 2. "Membrane pump inhibitor" | -Imipramin
-Amitriptilin
-Klomipramin
-Maprotilin
-Trazodon |
| 3. Pada jalur Serotonin | -Klomipramin
-Trazodon |
| 4. Pada jalur Noradrenalin | -Imipramin
-Maprotilin |
| 5. Pada jalur Dopamin | -Nomifensin
-Amineptin |

b. Berdasar rumus bangun kimia:

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Golongan Unisiklik | -Fluvoksamin |
| 2. Golongan Bisiklik | -Nomifensin
-Zimelidin
-Viloksasin |
| 3. Golongan Trisiklik | -Imipramin
-Amitriptilin
-Amineptin
-Doksepin |
| 4. Golongan Tetrasiklik | -Mianserin
-Maprotilin |

c. Berdasar efek klinis:

- | | |
|---|---|
| 1. Sifat thimoleptika (berefek-
antidepresi, anticemas, anti -
tegang, antiagitasi) | -Amitriptilin
-Mianserin
-Maprotilin
-Trazodon |
|---|---|

- | | |
|--|---|
| 2. Sifat thimeretika (berefek-
hilangkan hambatan afek dan
aktifasi) | -Imipramin
-Nomifensin
-Amineptin |
|--|---|

Dikenal klasifikasi lain misalnya Trisiklik dan non-Trisiklik (bagi kelompok yang bukan Trisiklik). Atau Unisiklik dan Heterosiklik.^{19,39} Juga dikenal Atipikal dan Simpatomimetik (Amfetamin). Khusus pada simpatomimetik ini pada orang normal dapat menimbulkan euforia.³²

Sedangkan obat lain yang dapat digunakan mengobati depresi ialah Lithium, Karbamazepin. Hal tersebut diberikan terutama bila obat atau cara lain tidak didapatkan atau kurang berhasil. Kedua jenis obat tersebut bisa dipakai pada depresi bipolar, walaupun harus sering ditambah antidepresan.³²

III. TEORI NEUROKIMIAWI DEPRESI

Akhir-akhir ini riset pada dasar Gangguan Afektif difokuskan pada hipotesis monoamin. Diduga gangguan yang mendasari terutama pada sistim neuro-transmitter. Obat-obatan yang dipergunakan ternyata mempunyai cara kerja merubah pengeluaran neuro-transmitter dari ujung saraf dengan berbagai sistim atau jalur, disebut "*path-way*". Bahan-bahan yang telah diketahui sebagai neuro-transmitter ialah : Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), Dopamin (DA) (ketiganya disebut Kathekol-Amin); Serotonin (SA/5-HT) (keempatnya disebut juga Mono-Amin). Yang lain ialah Asetil-Kholin (AK), GABA.; kesemuanya disebut Biogenik Amin. (BA).^{8,10,23,24,26,27,29,41}

Telah banyak dikemukakan para ahli bahwa depresi adalah gangguan penurunan fungsi Noradrenalin, Serotonin dan Dopamin pada sinap-sinap di otak. Oleh sebab itu anti-depresan akan berperan dalam meningkatkan neurotransmitter-neurotranmitter tersebut. (Van Praag, 1978; Schildkraut, 1978, Sachar & Baron, 1979).^{11,29}

Beberapa bukti menyertai pendapat-pendapat tersebut, misalnya pada pemberian Reserpin jangka panjang pada penderita hipertensi, ternyata dapat mendepleksi Noradrenalin, Dopamin dan Serotonin di hipotalamus, sehingga terjadi depresi. Pada pemberian Amfetamin yang me-rilis Kathekolamin di

otak, maka akan mengelevasi "mood" pada orang normal dan beberapa penderita depresi. Sedangkan pemberian iproniazid suatu zat yang menghambat enzim MAO dapat meningkatkan "mood" dan menghilangkan depresi. Hal yang sama juga dilaporkan pada pemberian Triptofaan, suatu pra-kursor Serotonin (5-HT), mempunyai potensi efek terapeutik antidepresan juga.^{10,41} Sedangkan MAO-Inhibitor sendiri mencegah penurunan metabolik dari Noradrenalin dan Serotonin, dengan demikian meningkatkan efeknya sebagai antidepresan.²⁷ Pendapat Schildkraut yang sederhana pada saat belum ditemukannya peralatan canggih tentang pemeriksaan neurotransmitter, memberikan hipotesis yang luar biasa nilainya bahwa depresi adalah penurunan secara absolut atau relatif dari Noradrenalin pada reseptor Noradrenergik di otak. Sebaliknya, pada mania terdapat kenaikan kadar Noradrenalin.^{26,29}

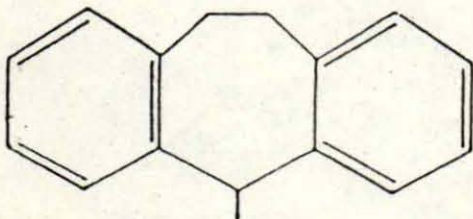
Hal lain yang juga penting adalah mengenai hasil degradasi enzim terhadap monoamin-monoamin tersebut, menghasilkan metabolit yang spesifik.^{11,23,24,26,27,29} Noradrenalin menghasilkan metabolit 3-Metoksi 4-Hidroksi-fenil Glikol (MHPG); dopamin menghasilkan Homo Vanilic Acid (HVA); serotonin menghasilkan 5-Hydroxy Indole Acetic Acid (5-HIAA).^{11,23,24,26,27,29} Pemeriksaan hasil metabolit tersebut mungkin mempunyai arti spesifik walaupun masih kontroversial. Schildkraut mendapatkan kadar MHPG urine penderita depresi reaktif lebih tinggi daripada depresi endogen. HVA urine dan DA penderita depresi unipolar lebih besar daripada depresi bipolar. HVA penderita depresi daripada kadar 5-HIAA.^{11,23,24,29} Akan tetapi penelitian lain membuktikan bahwa ternyata hasil tersebut tidak sepenuhnya menggambarkan mekanisme "turn-over" murni otak. Kadar MHPG di urine ternyata 80% berasal dari metabolisme Kathekolamin perifer. Perubahan diet makanan dapat mempengaruhi 70% variasi harian kadar MHPG di urine, bahkan pelatihan olahraga meningkatkan MHPG urine.^{26,40}

Pada akhirnya hipotesis mengenai neurotransmitter pada depresi mengandung kelemahan. Pada depresi biasanya pemberian antidepresan memerlukan waktu 2-3 minggu, baru terdapat perubahan yang berarti. Bila neurotransmitter yang terganggu tentu perubahan itu akan terjadi lebih

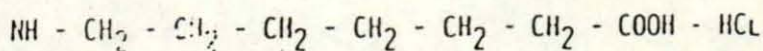
cepat. Sulser dan kawan-kawan menganggap bahwa gangguan pada reseptor lebih penting daripada neurotransmitternya sendiri.²⁶ Seperti telah dikemukakan bahwa bila neurotransmitter berkurang pada neuron, maka terjadi hipoaktivitas dan sebagai reaksi akan terjadi supersensitifitas pada neuron, baik dengan cara peningkatan jumlah reseptor maupun peningkatan aktifitas reseptor tersebut.²⁶ Semua antidepresan pada umumnya dapat menurunkan supersensitifitas reseptor, terutama reseptor Beta Adrenergik atau Serotonergik.^{10,26,41}

IV. a. Struktur kimia Amineptin ^{12,14,16,17,20,31,36,37,50,55)}

Pada tahun 1977-1978, Lembaga Riset Servier di Perancis menemukan antidepresan trisiklik baru. Struktur kimianya adalah: (dihidro-10,11 dibenzo (a,d) sikloheptanil 5-amino)-7 heptanoid acid. Suatu gugus trisiklik dengan keistimewaan adanya rantai samping 7-asam amino karbon dengan inti dibenzosuberan. (gambar)



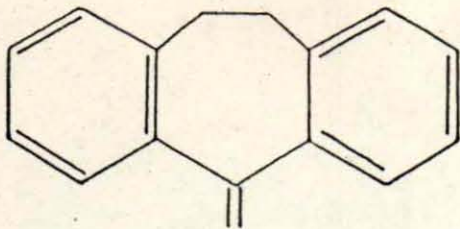
AMINEPTINE



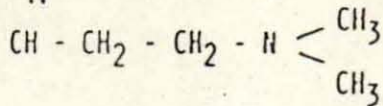
Amineptin mempunyai karakteristik struktural: ^{45,53}

1. struktur umum trisiklik adalah bertanggung-jawab terhadap kerja suatu antidepresan
2. kelompok CH-NH mungkin diperhitungkan untuk profil khusus kerja antidepresan
3. rantai alifatik $(\text{CH}_2)_6\text{-COOH}$ diperkirakan bertanggung-jawab untuk onset awal kerja antidepresan.

(diagram)

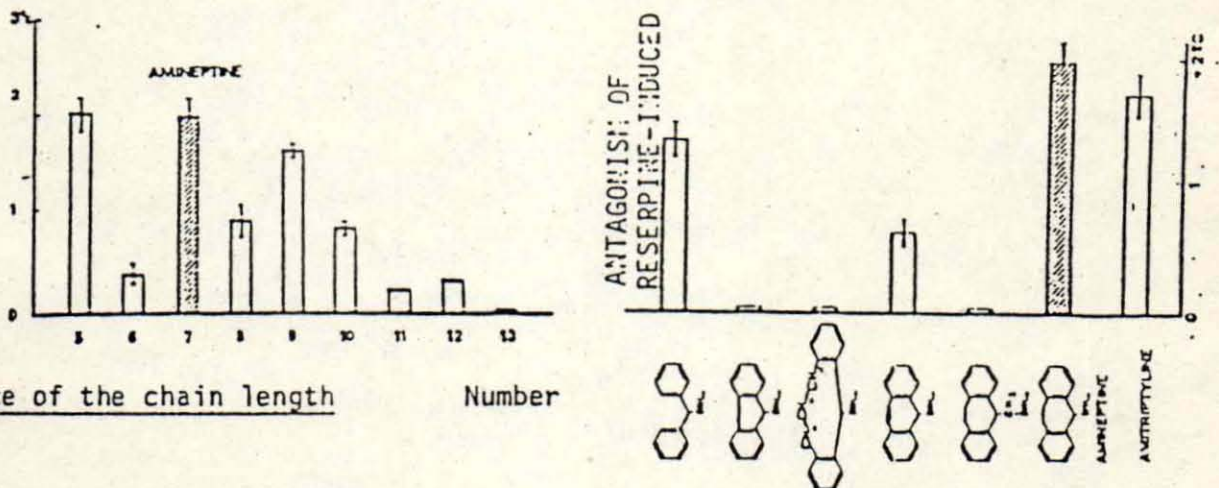


AMITRIPTYLINE



Trisiklik standar umumnya mempunyai 3 rantai samping karbon yang pendek, dan merupakan dasar dari derivat-derivatnya. Amineptin adalah hasil riset dengan perhatian pada persoalan asam amino omega alifatik pada sistim saraf, dengan menggunakan struktur cincin yang bervariasi menandai afinitas pada susunan saraf pusat. Substansi-substansi diselidiki dari beberapa derivat-derivatnya sesudah skrining secara umum dan neurofarmakologik. ⁴⁵

Diagram tersebut membandingkan aktifitas dari 6 struktur, semua dengan rantai samping yang sama dengan amineptin, semua komponen diberikan yaitu dengan dosis ekuivalen pada tikus yang diterapi reserpin. Hanya amineptin dan derivat benzhidril masih mempunyai apresiasi aktifitas. ^{45,53}



Influence of the chain length

Number

Pada histogram tampak pengaruh dari panjangnya rantai samping pada antagonisme hipotermi. Pada derivat rantai samping atom karbon C-5, C-7 (amineptin) dan C-9 masih didapatkan aktif. Beta hidroksilasi dari rantai, dimungkinkan sebagai suatu fenomena. ⁴⁵

b. Farmakokinetik Amineptin

Studi tentang metabolisme dilakukan dalam laboratorium yang menggunakan binatang percobaan dan manusia dengan menggunakan amineptin dengan label karbon 14 ditengah cincin. Kinetika radioaktifitas di dalam darah telah diteliti pada tikus, anjing dan manusia. ⁴⁵

Absorpsi pada tikus lambat, "*peak radioactivity*" (radioaktifitas puncak) didalam darah dapat diobservasi sesudah 4jam. Berlawanan dengan absorpsi pada manusia dan anjing yang cepat dengan "*peak-radioactitivity*" terjadi antara 1-2 jam sesudah pemberian obat. ⁴⁵

Dari "*pharmacokinetic standpoint*", perkembangan tehnik "*High Performance Liquid Chromatography*" (H.P.L.C.) untuk pengukuran amineptin (Nicot,1984) menerapkan pada dasar yang rutin untuk kemungkinan suatu penelitian kinetika. ⁴²

Studi kinetika amineptin dan metabolitnya pada manusia dengan menggunakan "*Cold Methode*" diteruskan dengan diketemukannya "*Gas Chromatography*" kombinasi dengan "*Mass Spectrography*". (Sbarra et al., 1979). ⁴²

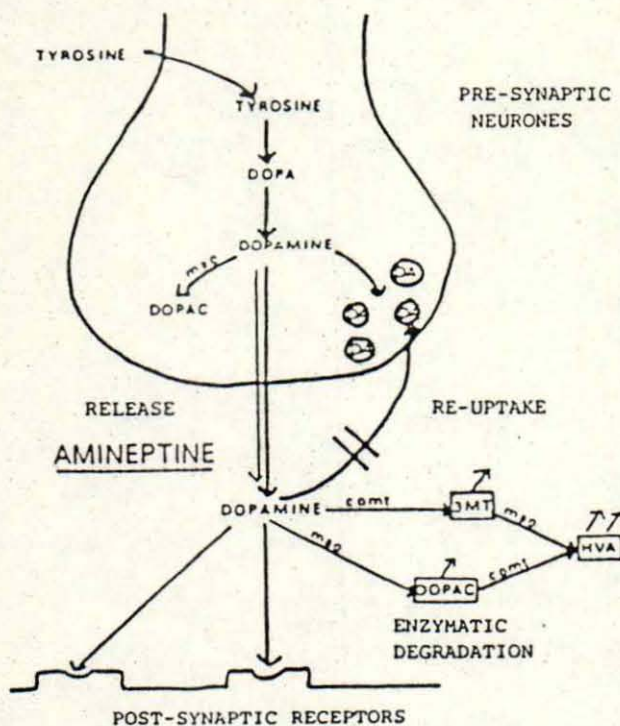
Pengamatan sesudah pemberian amineptin per-oral 200 mg pada manusia sehat, dicapai level darah sesudah interval 60 menit dan tak lebih lama dari 8 jam dapat terdeteksi. Waktu paruh amineptin adalah 68 menit. Waktu paruh metabolit adalah 83 menit. ^{42,53}

40% diekskresi melalui urin 24 jam pada tikus dan 75% pada manusia. Khromatografi dari ekstrak urin bahan-bahan tersebut dimetabolisir secara kuat, 16 metabolit dapat ditemukan, tetapi tidak ditemukan adanya amineptin yang tak termetabolisir.

"*Mass Spectrometry*" menunjukkan struktur cincin metabolit amineptin, tapi rantai samping kehilangan 2 unit CH_2 . ^{42,45}

Amineptin menggunakan mekanisme novel dengan meningkatkan transmisi dopaminergik sebagai antidepresan, berbeda dengan antidepresan lain yang menghambat re-uptake norepinefrin/noradrenalin dan atau serotonin. (Samanin, 1977 Poignant, 1979). ^{42,45}

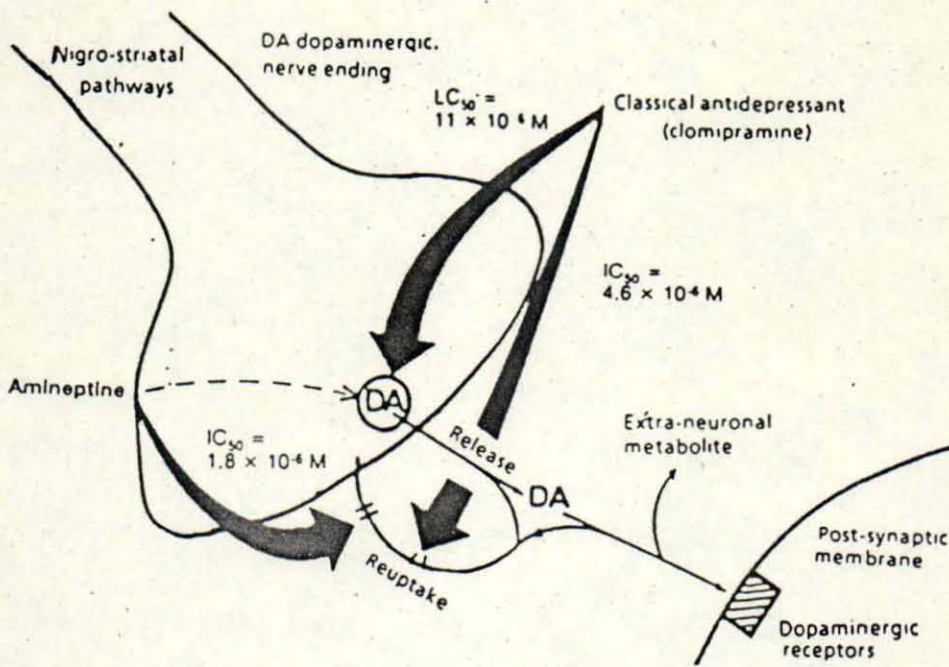
Studi pendahuluan dengan menggunakan cara in vitro (Offermeier et al, 1977) pada sinaptosis otak tikus, menunjukkan amineptin menghambat re-uptake dopamin dengan "Inhibitory Concentration 50" (I.C.₅₀) dari 10^{-6} M dan meningkatkan pelepasan dopamin dengan "Effective Dose-50" (E.D.₅₀) dari 10^{-8} M pada sinaptosis striatal. (Gmb).



Pada konsentrasi yang sama, tidak mengubah baik rilis maupun re-uptake noradrenalin dan serotonin. Amineptin meningkatkan pelepasan serotonin pada dosis/konsentrasi yang tinggi. Studi terbaru untuk mengetahui efek amineptin pada re-uptake dan pelepasan dopamin dengan cara "Superfusion" (S. Garattini) dan "Double Labelling" (M. Bonnet, J. Costentin). ⁴²

Pada dosis yang sama, amfetamin me-rilis 2-3 kali lebih besar daripada amineptin. Percobaan yang dilakukan pada binatang reserpinisasi, rilis dopamin oleh amfetamin amat bermakna. (M.Bonnet, J.Costentin). ^{22,42}

Studi secara in vivo dengan bahan yang menghambat re-uptake dari antagonis katekolamin, efek dari 6-hydroxy dopamine (6-OHDA) yang terdiri dari suatu level reduksi pada norepinefrin/noradrenalin dan dopamin. Amineptin pada dosis 20 dan 40 mg i.p. melawan deplesi dopamin serebral yang terinduksi oleh 6-OHDA, tapi tidak berantagonis pada penurunan level noradrenalin. Jadi amineptin berbeda dengan amfetamin yang mencegah aksi deplesi 6-OHDA dari noradrenergik sebaik level dopaminergik. (S. Garattini). ^{42,53} (histogram)



IC_{50} = Concentration causing 50% inhibition of DA reuptake

LC_{50} = Concentration causing 50% increase in direct release of DA

(After Bonnet et al., 1987).

c. Farmakodinamik Amineptin. ⁵³

Amineptin mempunyai sifat farmakologik sebagai berikut :

1. antidepresan non sedatif
2. memperbaiki aktifitas psikomotor dan sosial
3. mempunyai aktifitas spesifik pada pola tidur

ad.1. Antidepresan non sedatifa. *amineptin mempunyai sifat antagonis terhadap efek depresan reserpin.* ^{45,53}

Sesudah 15 menit pemberian amineptin 40 dan 80 mg/kg intra peritoneal dapat menghambat efek hipotermi reserpin (2,5 mg/kg) pada tikus jantan. Hal ini dibanding dengan efek intensitas untuk pencapaiannya dengan Maprotilin. ^{43,51}

Pada dosis 20,40,80 mg/kg intra peritoneal dapat menghambat efek ptosis reserpin pada tikus CD.

Pada dosis 25 dan 50 mg/kg intra peritoneal amineptin menghambat efek katalepsi reserpin. Aktifitas motorik binatang percobaan dapat diperbaiki menuju normal. ⁵³

Efek regulasi temperatur telah diteliti pada tikus dan kelinci dengan dosis tinggi (30 mg/kg intra vena). Amineptin meningkatkan temperatur secara relatif, 0,5-1^oC. Tidak menimbulkan hipertermi dan aktifitas analgesik. ⁴⁵

b. *Amineptin mengantagonis perubahan EEG oleh CPZ dan Tetrabenazin.* ⁵³

Pada dosis 40 dan 80 mg intra peritoneal menekan gejala sedasi dan depresi yang disebabkan tetrabenazin (15 mg/kg) pada EEG tikus jantan. Efek ini pada onset awal tampak pada jam I dan tetap tak berubah sampai melewati jam ke II.

Pada dosis 12,5 mg/kg intra peritoneal amineptin melawan gejala depresi EEG yang ditimbulkan oleh CPZ (2 mg/kg).

ad.2. Merangsang aktifitas motorik dan sosial pada binatang.a. *Merangsang aktifitas motor pada binatang.*

Efek ini dapat diamati dengan baik pada dosis 10 mg/kg intra peritoneal tapi hanya dapat mencapai 50% respon maksimal dengan 5 mg/kg d-amfetamin intra peritoneal. Efek ini di blok oleh pimozid, sebuah "*high selective dopamine receptor blocking agent*", jadi ditetapkan kerja dopaminergik.

Aktifitas motor tergantung pada aktifasi struktur do-

paminergik di dalam nukleus akumbens dan mungkin dalam tuberkuli olfaktori, dimana didapat daerah terminal jalur mesolimbik dopaminergik.

Pengaruh aksi amineptin dalam aktifitas motorik tampak melalui jalur mesolimbik dopaminergik. ⁵³

b. *memperbaiki perilaku sosial* ^{45,53}

Pemberian amineptin 20 mg/kg per oral pada kera Saimiris meningkatkan komponen sosial : perkawinan, aktifitas berlomba, perburuan, kontak, kompetisi makan. Sebuah efek perilaku yang sama didapat dengan piribedil, suatu agonis dopamin.

Sangat berlawanan dengan amitriptilin dan amfetamin mengurangi perilaku sosial. ⁴⁵

Amineptin tidak berinteraksi dengan hipnotika, barbiturat dan neuroleptika yang mana mempertinggi efek bahan-bahan tersebut, tidak seperti amfetamin yang mempunyai antagonisme. ⁴⁵

Terhadap tikus yang terinduksi oleh L-5-hidroksitriptophan mempunyai potensiasi miokloni yang kuat, sebagai hasil fasilitasi sentral dari serotonergik, sebaik mekanisme dopaminergik. ⁴⁵

ad.3. Mempunyai aksi spesifik pada pola tidur.

Pada binatang percobaan tikus dan kera Macaca, pada pemberian amineptin 10 mg/kg.im 24 hari, amineptin dapat mempengaruhi kera dalam hal : ⁵³

- memperpanjang periode alertness
- menurunkan tingkat 2 tidur non-KMC (Kedip Mata - Cepat)/stage 2 non-REM sleep
- meningkatkan lama tidur tingkat-4 cukup dalam
- sedikit meningkatkan tidur-KMC/REM, (meningkatkan rata-rata lama tidur tiap episode, tapi tidak ada perubahan dalam kejadiannya)

Aksi khusus pola tidur ini diterangkan oleh aktivasi jalur mesokortikal dopaminergik. ⁵³

Antara jam ke- 4 dan 12 dari "recording", telah menaikkan lamanya tidur KMC/REM (dari 50 sampai 77 menit). Persentasi waktu tidur total (TST= Total Sleep Time) meningkat dari 14-24% bilamana beberapa episode tidur

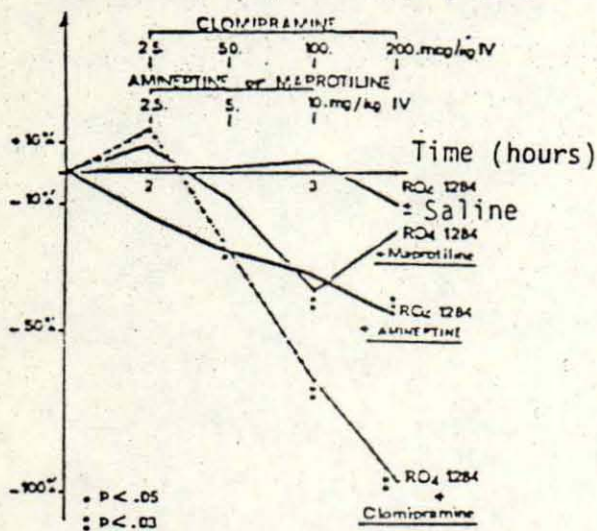


KMC/REM konstan.

Efek tersebut tidak sama pada antidepresan standar, yaitu mensupresi tidur KMC/REM, mereduksi tingkat 3-4. Lebih dari itu amfetamin memperlambat (*considerably delay*) onset tidur dan mensupresi tidur KMC/REM, kadang-kadang menginhibisi tidur seluruhnya. ⁴⁵

Amineptin 2,5 mg/kg intra vena mengurangi gelombang PGO yang terinduksi oleh RO₄-1284 pada kucing sampai 50%.

Klomipramin menginhibisi gelombang ini dengan dosis 50-200 µg intra vena. Efek amineptin sedikit lebih besar dari maprotilin. Klomipramin, inhibitor kuat re-uptake 5-HT adalah satu dari banyak bahan aktif dalam tes ini, akan tampak bahwa amineptin berbeda tingkat pada mekanisme uptake yang sama. ⁴⁵ (diagram)



PGO waves in the cat
% change in the density of
the waves induced by RO₄ 1284

d. "Biochemical Pharmacology"

Aspek farmakologik biokimiawi didapatkan bahwa amineptin mereduksi level sirkulasi prolaktin. (Meites et al.; Pascaud). Serum prolaktin direduksi sampai 40% sesudah 1jam pemberian dosis amineptin 1 mg/kg (15-9 ng/ml serum). Level hormon lutein (L.H.) tidak dipengaruhi, T.S.H. (*Thyroid Stimulating Hormon*) direduksi dengan dosis 10 mg/kg intra peritoneal (245-125 ng/ml serum). Efek antiprolaktin ini yang mengesankan sebagai stimulasi dopaminergik. ⁴⁵

Studi mengenai DA "turn-over" sudah jelas gambarnya. Metabolit utama DA adalah "homovanilic acid" (H.V.A.). Melalui refleks aktifitas jalur dopaminergik negro-striatal dengan lokasi yang berdekatan dengan ventrikel lateralis. Mekanisme uptake DA dan "rate of flow" pada cairan serebro spinal tidak berubah bila

konsentrasi HVA terukur dalam cairan serebro spinal lumbar akan menjadi proporsional pada rilis DA. Konsentrasi HVA juga tergantung dari transpor keluar cairan serebro spinal, perkiraan yang baik dari DA "turn-over" dapat diikuti dengan pemberian probenesid; suatu obat yang memblok transpor dari metabolit asam yang keluar dari cairan serebro spinal dan memproduksi 3-4 kali lipat peningkatan konsentrasi HVA di cairan serebro spinal.⁵⁹

Penderita depresi dengan retardasi psikomotor sering didapat defisit HVA. Hal ini juga sering didapat pada depresi bipolar yang umumnya menunjukkan retardasi psikomotor. Berbeda dari depresi dengan agitasi sering didapat HVA yang normal atau sedikit naik, yang juga umumnya didapat pada depresi unipolar. Penderita depresi dengan halusinasi, waham, atau termasuk kelompok psikotik sering didapat akumulasi tinggi HVA.⁵⁹

Studi biokimiawi tidak memberikan gambaran peningkatan bergilir dalam struktur post-sinaptik pada neuron dopaminergik yang mengikuti terapi khronik antidepresan. Beberapa studi didapatkan tidak ada perubahan yang spesifik pada ikatan spiroperidol yang mengambil label reseptor DA post sinaptik, yang mengikuti terapi elektrokonvulsi (T.E.K.) jangka lama. TEK jangka lama juga tidak merubah dopamin yang terstimulasi aktifitas adenil siklase pada membrana striata tikus, yang tidak terpengaruh oleh pengobatan tunggal desmetil-imipramin atau imipramin; yang sesungguhnya menurun dengan pengobatan 4 minggu terapi.⁶¹ Pengukuran efek terapi jangka panjang antidepresan belum dapat dilakukan, walaupun dengan "Electrophysiological Recording". Namun bukti bahwa terapi antidepresan secara jangka panjang tidak meningkatkan sensitifitas reseptor DA post-sinaptik.⁶¹

Amineptin tidak menyebabkan beberapa modifikasi secara signifikan dari "turn-over" noradrenalin dan serotonin. Aksi dopaminergik tampak sebagai peningkatan metabolitnya didalam cairan serebro spinal, yaitu HVA terutama pada striatum dan sistim limbik (De Simoni et al. 1986).³⁷

Ponzio et al (1986) mendapatkan hasil yang serupa, menunjukkan aksi MAOI dapat diikuti sebagai peningkatan 3-metoksitiramin (3-M.T.), suatu metabolit yang lain, juga

pada struktur serebral yang sama, striatum dan sistim limbik. Sedang pada tahun yang sama juga, De Simoni et al menunjukkan bahwa penurunan yang signifikan level ekstraselular DOPAC secara khusus pada sistim limbik.³⁷

Akhirnya efek elektrofisiologik amineptin pada sel neuron dapat dikembangkan dengan tehnik mikro elektroda untuk merekam "*Firing rate*". (S. Moreau & Dresse, 1982).³⁷

d. Penggunaan klinik Amineptin

Mengenai penelusuran EEG, gambaran cetus potensial dan rekaman poligrafik tidur malam hari telah dipelajari pada manusia. (Vauterin).⁵³ Penelusuran EEG dilakukan pada 17 orang sehat, diberikan amineptin dosis tunggal per oral 300 mg pada 9 orang dan 400 mg pada 8 orang. Dilakukan dua kali pemeriksaan EEG; pertama (kontrol) sebelum penelitian kedua adalah 2 jam segera sesudah minum obat. Kemudian EEG dilakukan selama penelitian, disamping juga dilakukan pengukuran tekanan darah pada saat permulaan dan akhir studi. Perubahan perilaku dinilai dengan wawancara dan analisa dari "*self assesment*".

Hasil yang didapat yaitu peningkatan amplitudo gelombang alfa, peningkatan insidensi gelombang alfa, peningkatan reaktifitas pada rangsang cahaya yang intermitten. Perubahan ini tampak pada menit ke 30' dan 60' dan masih ada pada akhir rekaman tanpa perkembangan beberapa efek abnormal yang mirip epileptik (*Epileptic - like abnormal-effect*).⁵³

Perubahan-perubahan tersebut mempunyai arti perbaikan keadaan "*vigillance*", tekanan darah dan EKG tidak di dapat perubahan patologik. Secara subyektif, subyek mempunyai perasaan enak (*wellbeing*) dan lebih relaks secara psikis. Intelektual menjadi lebih baik dan peningkatan pengurangan penghambatan (*inhibition*) yang tercatat pada subyek yang introvert.³⁶

Pada penelitian lain yang melakukan rekaman EEG pada orang dewasa sehat, bebas penyakit, tak ada gangguan tidur, tidak sedang minum obat psikotropik. Kemudian dilakukan rekaman secara berkesinambungan dengan EEG, Elektro-Okulogram dengan elektroda periorbital, Elektro-

miogram. Subyek tidak mengetahui obat apa yang sedang diminum, kemudian dibagi dalam empat kelompok; 3 kelompok plasebo dengan berbagai variasi, satu kelompok dengan obat amineptin 2 kali 100 mg, diberikan pagi dan siang hari. Pada hari ketiga percobaan, hasil kelompok obat :

- tidak mengurangi lama tidur sesungguhnya
- tidak menaikkan "*the delay*" sebelum gambaran tingkat (*stage*) 1 tidur, jadi tidak mencegah subyek untuk jatuh tidur
- tidak mempunyai efek pada lama atau beberapa episode tidur KMC/REM
- tidak mempunyai efek pada beberapa episode "*slow-wave sleep*" dan beberapa episode tidur KMC/REM
- tidak mempunyai efek pada dalamnya "*slow wave sleep*" atau beberapa episode tidur KMC/REM
- tidak ada "*rebound effect*" sesudah obat habis

Jadi berbeda dengan amfetamin, amineptin tidak mempunyai efek pada lama dan kualitas tidur normal. Kenaikan lama tidur KMC/REM dilaporkan pada binatang percobaan. Hal tersebut juga diobservasi pada manusia, tetapi hanya pada orang dengan somnambulisme dan itupun terjadi bila obat diminum malam hari sebelum tidur. ⁹¹

Seperti diketahui gangguan tidur pada depresi amat bermacam-macam, antara lain ²⁹

- fragmentasi tidur, sering bangun, "*early morning awakening*"
- jumlah fase tidur "*Total Sleep Time*" (TST) memendek
- jumlah fase Non KMC/Non REM, terutama tingkat 3-4 memendek
- jumlah fase tidur KMC/REM memendek
- datangnya fase tidur KMC/REM lebih cepat
- REMS *Latency* (waktu antara permulaan tidur NREM tingkat 2 sampai dengan permulaan tidur fase REM) memendek
- REM *Density/Activity* (jumlah gerakan selama fase tidur KMC/REM) meningkat

Tidak semua gangguan tersebut konsisten. Depresi fase retardasi sering terjadi hipersomnia, sedang fase agitasi sering terjadi insomnia. ²⁹

Pada umumnya antidepresan atau bahannya memperpendek fase KMC/REM; misalnya MAOI, trisiklik, litium maupun T.E.K. Sedangkan reserpin, L-triptopan dan LSD memperpanjang fase KMC/REM.⁽²⁹⁾

Pada gambaran cetus potensial otak, pada 25 orang yang sehat sebagai subyek, diberikan dosis tunggal per oral amineptin 250 mg. Amplitudo, "latency" dan lama "late-part VEP (Visually Evoked Potential)-trace" diketahui dengan baik pada refleks fungsi retikuler. Rekaman tetap dilakukan sebelum pemberian obat dan secara kontinyu selama 75 menit sesudah obat diminum.

Hasil yang didapat sesudah 45 menit, amineptin secara signifikan menaikkan amplitudo VEPs dan mengurangi "latency" dari "the late part of the graph". Hal ini dapat disimpulkan bahwa amineptin meningkatkan aktifitas substansi bulboptin dan retikuler.⁵³

Y. Rosier melakukan penelitian dan mendapatkan tipologi kasus yang berhasil diterapi dengan amineptin, misalnya:

- 1.Psikosis manik-depresif (melankoli)
- 2.Melankoli involusi
- 3.Psikosis depresi reaktif
- 4.Skizofrenia khronik dengan masalah thimik
- 5.Psikastenia neurastenia
- 6.Nerosa depresi
- 7.Depresi reaktif
- 8.Depresi situasional

Dengan menggunakan skala depresi Hamilton, perbaikan tampak pada hari ke-lima. Pada hari ke-tigapuluh didapatkan perbaikan secara efektif dan signifikan pada setiap item dari 26 item skala tersebut, kecuali anxietas somatik, simtom delirium dan simtom obsesi kompulsi.⁵⁰

Sedangkan di Indonesia W.M. Roan dan kawan-kawan pada penelitian multi-senter mendapatkan tipologi kasus seperti berikut (PPDGJ II) :⁴⁸

- 1.Depresi nerotik (300.400)
- 2.Gangguan skizoafektif (295.70)
- 3.Depresi berat (296.1)
- 4.Gangguan penyesuaian dengan afek depresif

- (309.00)
5. Depresi tidak khas (296.82)
 6. Gangguan bipolar episode depresif (296.3)
 7. Psikologik yang mempengaruhi kondisi fisik (306)
 8. Gangguan penyesuaian dengan reaksi depresif - berkepanjangan (309.1)
 9. Skizofrenia dengan gejala depresi
 10. Gangguan somatisasi (300.81)
 11. Sindroma afektif organik (293.83)
 12. Hipokondriasis (300.70)
 13. Demensia dengan depresi (290)
 14. Gangguan obsesif-kompulsif dengan depresi (300.30)

Dengan hasil tidak berbeda banyak, Roan dan kawan-kawan pada multi senter di Indonesia mendapatkan perbaikan skala Hamilton pada minggu pertama adalah 30,27% dan minggu kedua 57,83%. Penurunan yang pesat didapat pada minggu ke 1, 2, 3, dan 4. Sedang antara minggu ke-4 sampai ke-8 tidak banyak didapatkan perbaikan skala Hamilton.

Hasil pada pria dan wanita tidak ada perbedaan. ⁴⁸

Deniker juga menggunakan skala depresi Hamilton pada penelitian multi-senter di seluruh Perancis dengan subyek sebanyak 1.082 orang, yang kemudian diikuti tes Newman-Keuls, didapatkan perbaikan sesudah hari ke-tujuh secara signifikan (p kurang dari 0,001) pada 32%, diikuti pada hari ke-duapuluh delapan (p kurang dari 0,001) pada 60%. ¹²

Ferreri dengan menggunakan diagram HARD, amineptin efisien pada hari ke tujuh pada keadaan-keadaan afek dan pikiran yang lamban dan dapat diikuti penurunan intensitas kutub (*pole*) H dan R. ¹⁶

Di Indonesia P. Hutapea mendapatkan hasil perbaikan pada hari ke-tujuh, yang secara bermakna pada penurunan skala Hamilton. Amineptin memperbaiki 16 dari 17 gejala pada skala Hamilton. Satu-satunya yang tidak membaik secara bermakna yaitu daya tilikan (*insight*). ²¹

E. Humris Pleyte dan kawan-kawan juga di Indonesia mendapatkan hasil tidak berbeda secara bermakna diantara 18 orang penderita depresi endogen dan 26 orang penderita depresi reaktif. ²⁰

Pada anak-anak didapatkan peningkatan aktifitas motor, kegembiraan dalam kegiatan, "*drive*"; seperti yang dilaporkan oleh Raffi.

Duche dan Canlorbe melaporkan adanya peningkatan secara umum, sedang Kohler menyimpulkan didapatkannya kemudahan dalam aktifitas pendidikan, "*orthophonic*", dan "*kinesitherapy*". Mises mendapatkan perbaikan ekspresi diri dan inisiatif. Any Collomb melaporkan bahwa pada anak-anak subnormal, amineptin bersifat sebagai thimoanaleptik dengan memperbaiki atensi dan konsentrasi. ³¹

Pada remaja, studi preliminier yang masih berlangsung pada penyalahgunaan obat, amineptin dapat melawan efek akibat "*withdrawal*" tanpa keinginan menaikkan dosis dan tanpa ketergantungan mental. Sedangkan Deniker melaporkan bahwa amineptin menyebabkan aktifasi murni tanpa euforia pada skizofrenia hebefrenik. ^{12,31}

e. Efek samping Amineptin

Telah dipelajari dan didapatkan hasil yang baik pemakaian amineptin pada manusia, terutama aspek kardiologi, oftamologi. Kurang didapatkan efek samping dibandingkan antidepresan trisiklik lain. Diskontinuitas terjadi kira-kira hanya 4% kasus. Efek samping lain misalnya aspek psikologis, yaitu malah meningkatnya kecemasan. ⁵³

Penelitian T. Kammerer, A. Brini, R. Voegtlin dari 50 orang penderita depresi, 8 orang mengeluh pusing tanpa didapatkan hipotensi postural, perasaan mual-mual, mulut kering, peningkatan kecemasan, kelemahan tungkai, pandangan kabur, pada pemberian amineptin 200-300 mg/hari. Dilakukan pemantauan EKG, tekanan darah sebelum dan sesudah pemberian obat dengan hasil tanpa adanya perubahan. ³⁰

Akan halnya bidang oftalmologi, beberapa tes juga

dilakukan misal tes Schirmer, pandangan 5 meter sesudah refraksi dengan koreksi, kemampuan akomodasi dengan lensa negatif, pupilometri dalam kondisi terang, pengukuran tensi mata dengan Goldman planometer dan lampu split (n=31), didapat hasil tidak ada perubahan yang signifikan pada mata.³⁰

Namun pada penelitian Deniker et al di berbagai senter di seluruh Perancis terhadap 1354 penderita depresi, 48 orang (3,5%) dihentikan pengobatannya disebabkan persoalan "acceptability", misalnya psikologis (anxietas, insomnia nokturnal), digestif (nausea, nyeri epigastrik), umum (nyeri, palpitasi, tremor, kelainan kulit). Efek samping diklasifikasikan sebagai minor dan moderat, sebagai berikut¹² :

Efek samping minor:

-Digestif	:-mulut kering	(3,6%)
	-konstipasi	(1,2%)
-U m u m	:-takhikardi	(1,3%)
	-tremor	(1,1%)
	-pucat, vasomotor	(0,7%)
	-mabuk	(0,9%)
-Psikologis	:-restlessness	(1,0%)

Efek samping moderat:

-Digestif	:-mulut kering	(1,8%)
	-nausea	(1,5%)
	-berat badan turun	(0,7%)
	-berat badan naik	(0,6%)
-U m u m	:-mabuk	(1,1%)
	-nyeri	(0,7%)
	-tremor	(0,8%)
-Psikologis	:-restlessness	(1,0%)
	-kesulitan dengan pekerjaan intelek	(0,9%)
-Campuran	:-libido menurun	(0,6%)
	-amenore	(0,4%)

Pengamatan toksikologik akut telah diteliti pada binatang percobaan melalui pemberian intra vena, intra

peritoneal dan per oral. Toksikologi sub-akut dan khronik diteliti pada binatang percobaan bahwa lama pemberian 6 bulan dengan dosis sampai dengan 50 kali dosis terapeutik, tidak didapatkan efek samping baik perubahan biologik maupun organik.

Penelitian teratologik juga diamati pada binatang percobaan. Demikian halnya penelitian fertilitas diteliti pada tikus jantan. Tidak terlihat efek fertilitas dan teratogenik pada pemberian amineptin. ^{50,53}

V. BEBERAPA STUDI PERBANDINGAN DENGAN ANTIDEPRESAN LAIN DAN TERAPI ELEKTRO KONVULSI (T.E.K.)

Telah dilakukan berbagai studi perbandingan terhadap antidepresan lain dan terapi elektro konvulsi baik di luar negeri maupun dalam negeri. Misalnya terhadap Imipramin, Klomipramin, Maprotilin, Trimipramin, Amitriptilin, serta Nomifensin. ^{2,5,14,48,21,22,49,58}

a. AMINEPTIN VS AMITRIPTILIN

Van Amerongen telah meneliti pada 51 orang penderita depresi yang diobati selama 6 minggu; dengan Amineptin 200mg/hr sebanyak 26 orang dan 25 orang penderita diberi amitriptilin 75 mg/hr. Ternyata amineptin mempunyai efek lebih cepat pada skala depresi Hamilton yaitu "mood" depresif, kelambatan psikomotor, anxietas psikologis, gejala klinik gastrointestinal somatik, rasa kehilangan harga diri. Lebih dari itu ternyata amineptin berefek juga pada gangguan seksual, hipokhondria, gejala klinik obsesi-kompulsi.

Dalam penelitian tersebut didapat diskontinuitas terapi amineptin 4% dan amitriptilin 20%. Amineptin mempunyai toleransi yang lebih baik. Efek samping antikolinergik dan keadaan "atropin-like" lebih banyak didapatkan pada amitriptilin. ^{2,14}

P. Hutapea di Indonesia mendapatkan hasil yang serupa tersebut diatas, namun pada skala Hamilton pada perasaan bersalah, idea bunuh diri, insomnia awal atau lambat, aktifitas, anxietas somatik, gejala klinik somatik

umum, perasaan tak berdaya hasilnya sama. ²²

Amitriptilin sendiri berpengaruh pada "*insight*", depersonalisasi dan derealisasi. Efek amitriptilin lebih cepat dibanding amineptin pada insomnia, agitasi, variasi diurnal dan perasaan kegagalan. Seorang penderita dengan amitriptilin dihentikan pengobatannya karena menjadi stupor dan regresif, sedang pada kelompok amineptin dua orang terpaksa dihentikan pengobatannya karena berubah menjadi maniakal dan seorang lagi menjadi agitasi. Walaupun Huta-pea kemudian mendapatkan nilai skala Hamilton akhir pada kelompok amineptin lebih rendah daripada kelompok amitriptilin. Dalam jumlah keseluruhan perbaikan penderita amineptin dan amitriptilin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. ^{21,22}

b. AMINEPTIN VS MAPROTILIN

Vachon telah meneliti pada 64 orang penderita depresi yang tersamar pada gejala gastro-intestinal yang diobati selama 6 minggu. Amineptin didapatkan lebih baik secara signifikan pada gangguan fungsional, asthenia psikologis, gangguan-tidur. ^{14,58}

Bornstein telah meneliti pada 70 orang penderita depresi dengan berbagai diagnosis seperti neurotik, reaktif, "*exhausted*", endogen, psikotik dan involusi. Amineptin mempunyai efek positif pada keadaan hilang selera makan, sikap apragmatik dan hambatan afek. Amineptin juga dapat mereduksi rasa pesimisme dan kurang percaya diri. Amineptin merangsang "*vigillance*" dan mengendalikan disforia dan meningkatkan minat. Namun dilaporkan adanya efek samping yang terjadi yaitu sakit kepala, insomnia, "*restlessness*" dan diare. Sedang maprotilin dilaporkan terjadi efek samping mulut kering, tremor, konstipasi, insomnia dan "*night-mare*". ⁵

c. AMINEPTIN VS KLOMIPRAMIN

Porot telah meneliti pada 56 orang penderita depresi, yang masing-masing diobati selama 6 minggu dengan amineptin dosis rata-rata 200 mg/hari dan klomipramin 100 mg/hari. Amineptin mempunyai hasil lebih baik pada skala Hamilton : rasa bersalah, perasaan kehilangan harga diri,

perasaan tidak mempunyai harapan, insomnia tengah malam. Diskontinuitas terapi amineptin didapatkan 8%, kломipramin didapatkan 17% dari kasus yang diobati. ¹⁴

d. AMINEPTIN VS TRIMIPRAMIN

Vauterin telah meneliti pada 50 orang penderita depresi neurotik. 24 orang penderita diberi amineptin 200mg/hari, 26 orang penderita diberi trimipramin 75 mg/hari; selama 6 minggu. Ternyata Amineptin mempunyai toleransi lebih baik 71%, sedangkan trimipramin 46%. Amineptin lebih efektif dalam mood depresif, psikomotor, gangguan seksual, hipokhondria, gangguan reaksional. ¹⁴

e. AMINEPTIN VS IMIPRAMIN

R.Roport et al telah meneliti pada 52 orang penderita depresi yang diobati selama 4 minggu dengan amineptin 100-300 mg/hari dan imipramin 50-150 mg/hari. 8 orang penderita dari 27 orang penderita kelompok imipramin dihentikan karena intoleransi. Skala Hamilton tidak ada perbedaan yang signifikan, tetapi penggunaan dalam klinik lebih baik.

J.Oules et al juga meneliti 38 orang penderita dalam 4 minggu, 21 orang penderita diberi amineptin 200-300 mg/hari dan 17 orang diberi imipramin 100-150 mg/hari. Amineptin didapatkan bereaksi lebih cepat pada keadaan depresi dan retardasi psikomotor; namun secara umum keduanya tidak berbeda secara bermakna. ^{14,49}

f. AMINEPTIN VS T.E.K. (TERAPI ELEKTRO KOMVULSI)

Dilaporkan oleh Hutapea dalam penelitiannya, bahwa T.E.K. ternyata lebih efektif pada kasus depresi berat dibanding amineptin, maupun amitriptilin. ²²

g. AMINEPTIN VS NOMIFENSIN

Kepustakaan yang melaporkan perbandingan antara amineptin dengan nomifensin tidak kami dapatkan. Seperti diketahui keduanya memiliki profil yang hampir sama; tetapi nomifensin adalah antidepresan non-trisiklik, derivat tetrahidroisokinolin dan mulai dipakai sejak tahun 1976. Aktifitasnya menghambat penyerapan kembali nor-adre-

nalin (Schacht & Heptner, 1974) dan menghambat penyerapan kembali dopamin (Hunt et al, 1974) dan menghambat secara lemah, penyerapan kembali serotonin (Kruse et al, 1977). Pada dosis 50-150 mg/hari mempunyai efektifitas yang sejajar dengan antidepresan trisiklik.^{38,46} Efek antikolinergik dan sedatif tidak didapatkan. Walaupun sesungguhnya MAOI mempunyai efek epileptogenik lebih ringan dibanding antidepresan trisiklik¹⁵; namun nomifensin yang termasuk antidepresan non-trisiklik, tetapi dilaporkan tidak meninggikan frekwensi serangan epilepsi.⁴⁶

VI. PENGGUNAAN PADA KASUS RELAPS

Pengobatan penderita depresi dengan antidepresan trisiklik umumnya dapat mengatasi 60-70% kasus-kasus depresi. Kegagalan terutama karena pemberian terlalu singkat (kurang dari 6 minggu), dosis kurang adekwat dan kurang patuh minum obat. Penggunaan antidepresan generasi baru yang relatif rendah efek sampingnya, memungkinkan mengurangi kegagalan tersebut.^{9,28,44,55} Juga perlu dipertimbangkan faktor kepribadian, seperti kepribadian depresif, anti sosial, histrionik, menghindar, dependen dan kompulsif mempersulit penanganan.^{1,44,55} Walaupun pemilihan terapi pada kasus depresi yang terbaik adalah merupakan gabungan antara medikasi, kognitif dan relaksasi.⁶ Telah dilaporkan oleh Ferreri dan kawan-kawan pada percobaan multi-senter atas penderita relaps didapatkan amineptin mereduksi "rate of relapse" sampai 64%.¹⁷

VII. R I N G K A S A N

Telah dibicarakan tinjauan kepustakaan mengenai antidepresan yang mempunyai mekanisme kerja sistim dopaminergik, yang memberikan efek aktivasi terutama pada gangguan depresi dengan retardasi psikomotor. Seperti diketahui bahwa telah banyak dikemukakan berbagai teori mengenai timbulnya depresi, salah satunya adalah penurunan kadar dopamin, sebagai salah satu alternatif pemilihan

terapi antidepresan yang berefek dopaminergik.

Dosis amineptin yang memberikan efek terapeutik yang baik berkisar antara 100 mg - 200 mg yang dibagi dalam satu atau dua dosis, dianjurkan pemberiannya pada pagi dan siang hari.

Amineptin sangat baik dipakai pada kasus-kasus depresi neurotik (gangguan distimik) dengan retardasi psikomotor dan hambatan afek, dengan aktifasi yang beronset cepat. Kurang baik dipakai pada keadaan kasus-kasus gangguan skizoafektif.

Pada studi perbandingan dengan berbagai antidepresan lain amineptin mempunyai beberapa kelebihan, walaupun dalam beberapa hal tidak banyak berbeda. Sedangkan dibandingkan dengan terapi elektro konvulsi, T.E.K. lebih baik didapatkan hasilnya pada keadaan depresi berat.

Beberapa efek samping yang bersifat ringan sampai berat juga didapatkan pada penggunaan amineptin. Namun sampai saat ini tidak didapatkan efek teratologik dan toksik yang berarti.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Akiskal, S Hagop, et al : Characterological Depressions. Arch Gen Psychiatry, vol. 37, 777-783, July, 1980.
2. Amerongen, P : Double blind clinical trial of the anti - depressant action of Amineptine. Reprinted from Current medical research & opinion vol. 6 no.2 1979.
3. Angst, J : The course of affective disorders. Psychopathology 19, suppl 2, 47-52, 1986.
4. Birkmayer, W; Riederer, P : Biological aspects of depression in Parkinson's disease. Psychopathology 19, suppl 2, 58-61, 1986.
5. Bornstein, S.: Cross over trial comparing the antidepressant effect of Amineptine and Maprotiline. Current Medical Research & Opinion . Vol. VI, II, 107-110, 1979 .
6. Bowers; Wayne, A : Treatment of depressed in patients cognitive therapy plus medications, relaxation plus medication & medication alone. British J Psy Vol 156, 73-78, 1990.
7. Burgess, CD : The problem patient antidepressant and cardiovascular disease. Prudent prescribing. Medical Progress, May, 61-88, 1987.
8. Chan, KE : Beberapa efek farmakologi dari obat anti depresan. Dalam : Kusumanto (ed): Depresi, Yayasan Dharma Graha, 1981, 83-89.
9. David, J. Kupfer : Relapse in recurrent Unipolar Depression Am J Psy 144 :1, Jan. 1987.
10. Delgado, L Pedro, et al : Serotonin; function and the - mechanism of antidepressant action, reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma-tryptophaan. Arch. Gen Psychiat, vol.47, 411-419. 1990.

11. Delini-Stula,A : New Pharmacological findings in depression. *Psychopathology* 19, suppl.2, 94-102, 1986.
12. Deniker,P ; Besancon, G; Colonna : Extensive multicentre clinical trial in 1.354 depressed subject treated with amineptine L'Encephale,1982, VIII, 355-370.
13. Deva, M Prameshvara : The depressed patient, effective intervention, *Medical Progress*, vol. 15, no.7, 17-24, 1988.
14. Duizabo,Ph ; Setrakian,A : Survector: Antidepressant for the time of active life. *Symposium Ass. Mond Psy "Depression at time" Copenhagen, August, 1986.*
15. Edwards, RA : What is the most suitable antidepressant for use in patients with epilepsy? *Medical Progress*, vol.18, no.7, 9-10, 1991.
16. Ferreri,M : Amineptine and the 4 poles of depression. Preliminary report of a multicentral study. *Symposium Ass. Mond. Psy "Depression at time", Copenhagen, August, 1986.*
17. Ferreri,M; Colonna,L ;Leger,JM : Amineptine in the treatment of depressive states and potential relapses. Controlled double blind Multicentre study. Original paper. *Synapse*, 1990, 60-62.
18. Gatspar,M : Epidemiology of Depression (Europe and North America). *Psychopathology* 19,suppl 2,17-21,1986
19. Handoko, B D.:Pemilihan antidepresan secara rasional, *Temu ilmiah Diagnosis dan Pengelolaan penderita depresi*, IDI Cab. Probolinggo, 1990, 1-6.
20. Humris,PE;et al : Uji klinik pemakaian amineptin pada pengobatan pasien depresi yang berobat jalan. *KSPBJ*,1986.

21. Hutapea, P : Pengalaman klinik Pengobatan depresi dengan retardasi memakai Amineptin. Konas IDAJI U.Pandang, 1988
22. Hutapea, P : Efek antidepresi amitriptilin, amineptin dan terapi elektro konvulsif. Laporan penelitian RSJ. Sura - karta, 1990.
23. Iskandar, Y : Aspek biokimia dari depresi. Dalam : Kusumanto (ed) : Depresi, Yayasan Dharma Graha, 1981, 69-82.
24. Iskandar, Y : Depresi, suatu pendekatan psikiatri biologi. Dalam : Kusumanto (ed) : Depresi, Yayasan Dharma - Graha, 1981, 63-67.
25. Iskandar, Y : Pengobatan pasien depresi pada praktek umum, Majalah Farmakologi Indonesia & terapi, vol. 3, no.1, 16-19, 1986.
26. Iskandar, Y : Tidur pada pasien depresi (disertasi). Suatu penelitian pada pasien depresi mengenai tidur, REM dan phasic-REM, dengan pendekatan Psikiatri Biologik. (Disertasi Doktor). Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, 1990, 70-116.
27. Iversen, L Leslie; Iversen, D Susan : Drug affecting mood : Antidepressant and opiates. In: Behavioural Pharmacology, 2nd, Oxford University Press, Oxford, N.Y., 1981 194-206.
28. Jeffrey, Kellam J, Marrietta H, Klapper AB, Joyce G: Trazodone a new antidepressant; efficacy and safety in endogenous depression. J of Clin Psychiat, V: 40, no 9, 390-395, Sept 1979.
29. Joesoef, A.A. : Depresi dipandang dari segi psikiatri biologi. Dalam : Simposium Depresi, PNPCh. Jatim. Bag. I. Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD Dr Soetomo, 1984, 1-22.

30. Kammerer, T; Brini, A; Voegtlin, R : Amineptine and depressive symptom cardiovascular and ophthalmological acceptability. *L'Encephale*, VII, 631-644, 1981.
31. Kamoun A : Amineptine : A clinical review. *L'Encephale*, 5, 721-735, 1979.
32. Kaplan, HI; Sadock, BJ : Drugs used to treat depression, In: *Synopsis of Psychiatry-Behavioural Science-Clinical Psychiatry*. William & Wilkins, Baltimore, 1988, 510-517.
33. Kielholz, P : Latest findings on the aetiology and therapy of depression. S. Karger Medical & scientific Publishers, Basle. 1986, Vol.19, Suppl.2, 194-200.
34. Kielholz, P : Masked depression. *Deutscher Arzte-Verlag*, 1982, 63-87.
35. Kuhn, R ; Muldner, H : 'Vital' Forms of depression. *Psychopathology* 19, suppl 2, 53-57, 1986.
36. Labrid, C : Amineptine, a rapidly-acting antidepressant, recent pharmacologic data. *J Psychiat Biol Ther* : 11: 26-30, 1984.
37. Labrid, C ; Kamoun, A ; Setrakian, A : Antidepressant effect of Amineptine and central dopaminergic pathways. *Psychol Med* : 19,7 :1103-1112, 1987.
38. Laux, G : Farmakoterapi dari depresi khususnya dengan obat-obat antidepresan baru di Eropa. Dalam: Kusumanto (ed): *Depresi*, Yayasan Dharma Graha, 1981, 91-96.
39. Maramis, WF : Catatan Kuliah Ilmu Kedokteran Jiwa, Airlangga University Press, Surabaya, 1985, 457-482.
40. Matussek, N : Biological Aspects of depression. *Psychopathology* 19, suppl 2, 66-71, 1986.

41. Meltzer, H : Serotonergic Dysfunction in depression. British J of Psychiat. 155(suppl 8), 25-31, 1989.
42. Mocaer, E : Neurochemical & pharmacokinetic profile of a new tricyclic derivative: amineptine. Recent findings. J Psychiat Biol Ther: 17: 12-17, 1984.
43. Pichot, P : Classification of Depressive states. Psychopathology 19; suppl.2, 12-16, 1986.
44. Pilkonis, P. A : Personality pathology in recurrent depressions : nature, prevalence and relationship to treatment response. Am J Psy, 145:4, 435-440, 1988.
45. Poignant, JC : Pharmacological revue of Amineptine. L'Encephale, V., 709-720, 1979.
46. Prawirohardjo, RS; et a; : Pengalaman pengobatan depresi dengan nomifensin. Dalam : Simposium Depresi. PNPNPCh Jatim. Bag. I. Ked. Jiwa FK UNAIR/RSUD Soetomo, 1984, 94-107
47. Reignier, A ; Setrakian, A : The role of Dopaminergic antidepressant in the treatment of endogenous depressions. J Psychiat Biol Ther, 25-29, 1983.
48. Roan, WM ; Solichin, J : Penelitian klinis terbuka dengan Amineptin secara multisenter di Indonesia. Medika, No.12, Th.15, Des.1989, 1045-1051.
49. Ropert, R ; Barte, HN ; Ostaptzeff, G; Kamoun, A : Thymoana-leptic effects and acceptability of Amineptine: A double-blind controlled trial vs Imipramine. L'Encephale :VIII: 389-403, 1982
50. Rosier, Y : The use of Amineptine in the treatment of depression. Psy Med, vol II, no 1, 211-223, 1979

51. Salan,R : Beberapa data tentang "masked depression" pada pasien umum yang berobat jalan. Majalah Dokter Keluarga, vol.5, no.6, 313-319, 1986.
52. Sartorius, N: Cross-Cultural Research on depression. Psychopathology 19, suppl.2,6-11,1986
53. Servier,Lab. : Amineptine, a new antidepressant with dopaminergic mechanism. (original paper). Product info.
54. Sethi,B : Epidemiology of Depression in India. Psychopathology 19, suppl 2, 26-36,1986
55. Setyonegoro,K; Iskandar, Y : Penatalaksanaan pengobatan kasus-kasus depresi yang resisten terhadap farmakologi. Majalah Dokter Keluarga, vol.4, no.7 329-331,1985.
56. Setyonegoro,K; Iskandar,Y : Depresi, suatu problema diagnosed dan terapi. Dalam : Kusumanto (ed) : Depresi, Yayasan Dharma graha, 1981, 9-16.
57. Setyonegoro,K; Iskandar,Y : Depresi tersamar, melankholia, Maprotilin. Yayasan Dharma Graha.1986, 63-93.
58. Vachon,A : Double blind controlled trial of Amineptine & Maprotiline in the treatment of masked depression in gastroenterology.Servier.
59. Willner, P : Dopamine & depression : A review of recent evidence I. Empirical studies. Bram research review,6, 211-224, 1983.
60. Willner, P : Dopamine & depression : A review of recent evidence II. Theoretical approaches. Bram research review, 6, 225-236, 1983.
61. Willner,P : Dopamine & depression : A review of recent evidence III. The effects of anti depressant treatment. Bram research review, 6, 237-246, 1983.