

Intervensi Farmakologi Sindrom Putus Obat pada Penyalahguna Opioid

Nisa Maria, Larasati A. Kusumawardani, Farah S. Salahuddin

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

Abstrak

Sindrom putus obat opioid terjadi setelah penghentian konsumsi opioid secara tiba-tiba, dengan gejala seperti mata dan hidung berair, nyeri pada tulang atau sendi, ansietas, kondisi kedinginan atau kepanasan, dilatasi pupil, menguap, gangguan gastrointestinal, dan peningkatan detak jantung. Penyalahgunaan opioid masih menjadi masalah utama di dunia, sehingga penanganan terhadap sindrom putus obat pada penyalahguna opioid yang tepat sangat diperlukan, terutama penanganan farmakologi. Penelusuran artikel ini bertujuan untuk menelusuri, mengetahui, dan menganalisis manajemen pengobatan farmakologi yang diberikan kepada pasien yang menyalahgunakan opioid. Pemilihan dan penelusuran artikel ini dilakukan pada *PubMed*, *Scencedirect*, dan *SpringerLink*, menggunakan kata kunci *opioid withdrawal syndrome treatment* dengan kombinasi kata kunci lain *heroin*, *fentanyl*, *morphine* yang diseleksi berdasarkan batasan yang telah ditetapkan. Berdasarkan hasil penelusuran, ditemukan sebanyak 21 artikel yang dipublikasi tahun 2015–2020, dengan kebanyakan merupakan penyalahgunaan heroin. Terapi farmakologi utama yang diberikan pada penyalahguna opioid adalah terapi substitusi baik golongan opioid maupun non-opioid yaitu; lofeksidin, naltrekson, buprenorfin, dronabinol, metadon, pregabalina, oksitosin, antagonis *corticotropin releasing factor* tipe 1 (CRF1), tramadol, klonidin, dan pioglitazon. Selain itu pasien juga dapat diberikan terapi simptomatik sesuai dengan gejala yang muncul. Jenis terapi farmakologi yang dipilih dan keinginan setiap individu untuk menerima pengobatan terhadap sindrom putus obat opioid menjadi faktor yang berperan dalam tingkat keberhasilan terapi, yang terlihat dari penilaian putus obat opioid berdasarkan kriteria objektif, subjektif, maupun klinis.

Kata kunci: Efikasi dan keamanan, ketergantungan opioid, terapi rumatan, terapi simptomatik

Pharmacological Intervention in Opioid Withdrawal Syndromes among Opioid Abusers

Abstract

Opioid withdrawal syndrome appears after abrupt discontinuation of opioids characterized by watery eyes, runny nose, muscle pain, anxiety, yawning, gooseflesh, mydriasis, gastrointestinal discomfort, and rapid heartbeat. Globally, opioid abuse remains a significant problem, necessitating adequate treatment of drug syndrome in opioid addicts, particularly pharmaceutical therapy. Therefore, this study aimed to identify, evaluate, and analyze pharmacological management in opioid abusers. The articles used were retrieved based on specific limitations using the main keywords "opioid withdrawal syndrome treatment" and additional keywords "heroin, fentanyl, morphine" that were published in PubMed, ScienceDirect, and SpringerLink. From the 21 articles included, heroin abuse was the most prevalent. The primary treatment for opioid abuse is substitution therapy of opioid or non-opioid such as lofexidine, naltrexone, buprenorphine, dronabinol, methadone, pregabalin, oxytocin, antagonist corticotropin-releasing factor type 1 (CRF1), tramadol, clonidine, and pioglitazone. Additionally, the patient received symptomatic therapy based on the condition. The drugs used for treatment and willingness to obtain therapy are the factors for the withdrawal completion rate. The results were evaluated using opioid withdrawal assessment, either from a subjective, objective, or clinical perspective.

Keywords: Efficacy and safety, opioid dependence, maintenance treatment, symptomatic therapy

Korespondensi: apt. Larasati A. Kusumawardani, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, *email:* larasati.arrum@farmasi.ui.ac.id

Naskah diterima: 1 April 2021, Diterima untuk diterbitkan: 13 Desember 2021, Diterbitkan: 30 Desember 2021

Pendahuluan

Di tahun 2016, tercatat 34 juta masyarakat di dunia menggunakan opioid, dengan penyitaan opium sebanyak 658 ton, heroin sebanyak 156 ton, dan opioid farmasetik sebanyak 87 ton. Kematian akibat penggunaan opioid tercatat sebesar 76%. Hal ini menyebabkan opioid masih menjadi ancaman utama masyarakat di dunia, kemudian disusul oleh stimulan tipe amfetamin.¹ Di Indonesia, menurut Badan Narkotika Nasional (BNN), permasalahan kasus narkotika masih memerlukan perhatian dan tingkat kewaspadaan yang tinggi secara terus-menerus.²

Penghentian opioid secara tiba-tiba menyebabkan hiperaktivitas nor-adrenergik yang tidak bisa ditahan, yang bisa mendorong terjadinya banyak gejala putus obat atau biasa disebut dengan sindrom putus obat.³ Putus obat opioid biasanya memiliki 3 fase. Fase 1 atau putus obat akut bermula 12 jam sesudah dosis terakhir penggunaan opioid, dengan puncaknya pada 3 hari dan berlangsung selama 5 hari, dengan gejala termasuk depresi, insomnia, mual, muntah, diare, dan kram perut. Fase 2 berlangsung selama 2 minggu saat tubuh sedang menyesuaikan ketidakseimbangan neurotransmitter otak yang diakibatkan oleh opioid, dengan gejala menggigil, dilatasi pupil, dan kram kaki. Fase 3 berlangsung satu minggu hingga dua bulan, dengan gejala ansietas, gelisah, dan insomnia. Onset dan durasi putus obat bervariasi tergantung dari farmakokinetik opioid.⁴ Selain itu, jenis obat yang digunakan, jumlah dosis total, interval antardosis, durasi penggunaan, kesehatan dan kepribadian penggunaannya juga memengaruhi intensitas dan karakteristik putus obat.^{5,6}

Sebelum memulai pengobatan putus obat, penting untuk mengevaluasi tanda putus obat dengan pengukuran tertentu, seperti *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS) atau pengukuran lain. Tenaga kesehatan perlu memastikan dosis dan waktu dari dosis terakhir

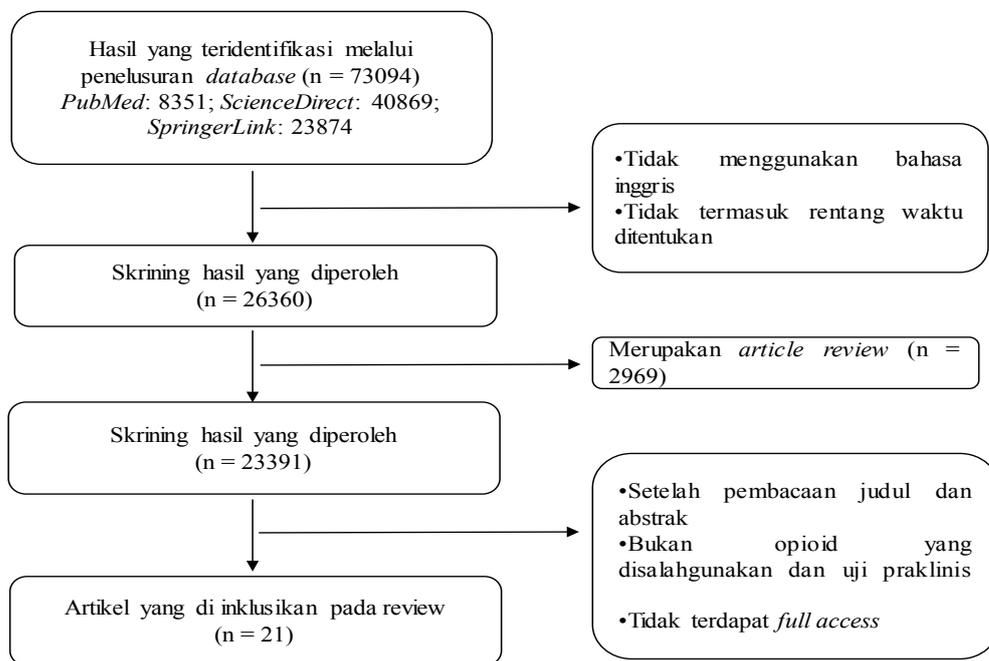
untuk memitigasi risiko overdosis atau reaksi yang tidak diinginkan lainnya.⁷ Pengobatan putus obat opioid dimulai dengan pencatatan riwayat kesehatan dan pengobatan, pengujian fisik secara menyeluruh, dan toksikologi urin. Pemberian dosis terhadap pasien perlu merujuk pada respon pasien berdasarkan COWS, *Subjective Opiate Withdrawal Scale* (SOWS), atau *Objective Opiate Withdrawal Scale* (OOWS).⁷ Manajemen putus obat opioid terdiri dari kombinasi antara dukungan khusus seperti lingkungan yang aman, nutrisi yang cukup, dan terapi farmakologi spesifik.⁸

Permasalahan terkait obat penyebab adiksi masih banyak ditemukan baik di Indonesia maupun di dunia. Di Indonesia, penelitian terkait penanganan sindrom putus obat opioid secara meluas belum banyak dilakukan. Terapi dengan obat menjadi suatu faktor yang sangat penting dalam penanganan sindrom putus obat opioid selain penanganan psikososial, oleh sebab itu intervensi farmakologi untuk sindrom putus obat pada penyalahgunaan opioid menjadi fokus pada penelusuran literatur ini. Dengan mengkaji profil efikasi dan keamanan dari berbagai terapi farmakologi putus obat, diharapkan tenaga kesehatan dapat terbantu dalam proses pemantauan terapi ataupun mencari alternatif terapi dalam penanganan sindrom putus obat.

Metode

Tinjauan literatur ini dilakukan dengan penelusuran artikel melalui *search engine PubMed, ScienceDirect, dan SpringerLink*, dengan pencarian menggunakan kata kunci "*Opioid Withdrawal Syndrome Treatment*" dan kombinasi kata "*heroin*", "*fentanyl*", atau "*morphine*".

Pemilihan literatur utama yang dimasukkan dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1) Subjek penelitian merupakan pengguna opioid yang terkait dengan sindrom putus obat opioid,



Gambar 1 Proses Seleksi Artikel

dengan rentang usia yang tidak terbatas; (2) Artikel yang dipilih merupakan artikel yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir, yaitu tahun 2015 sampai dengan 2020; (3) Opioid yang dicantumkan terbatas pada kelas yang umum disalahgunakan, seperti heroin, fentanil, dan morfin; (4) Artikel lengkap dengan desain penelitian observasional atau eksperimental dan laporan kasus; (5) Penanganan pada sindrom putus obat yang digunakan merupakan penanganan farmakologi; (6) *Outcome* dari artikel tersebut adalah parameter yang dapat menunjukkan pemulihan pasien. Kriteria eksklusi atau batasan artikel yang tidak akan dijadikan artikel utama adalah: (1) Merupakan *review* artikel; (2) Menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris; (3) Studi pada hewan (uji praklinis); (4) Tidak terdapat *full access*. Dari proses penelusuran, didapatkan 21 artikel yang digunakan dalam penulisan *review* ini seperti terlihat pada Gambar 1.

Manajemen Terapi Sindrom Putus Obat

Penanganan farmakologi untuk sindrom putus

obat yang ditemukan pada penelusuran artikel ini beragam, dengan opioid yang umum disalahgunakan adalah heroin. Intervensi bisa dilakukan dengan terapi substitusi baik golongan opioid maupun non-opioid yaitu; lofeksidin, naltrekson, buprenorfin, dronabinol, metadon, pregabalina, oksitosin, antagonis *corticotropin releasing factor* tipe 1 (CRF1), dan terapi simptomatik. Terapi ini bisa dilakukan secara jangka panjang, seperti rumatan atau jangka pendek, yang bisa diterapkan untuk pasien rawat jalan (*outpatient*) atau rawat inap (*inpatient*). Kondisi *inpatient* memungkinkan tenaga kesehatan untuk melakukan kontrol pasien, salah satunya pencatatan pengobatan simptomatik atau obat lain yang dikonsumsi. Bila pada fase *outpatient* kondisi sekitar tidak mendukung untuk proses perawatan, hal ini bisa berdampak pada ketidakefektifan terapi, sehingga dukungan dari orang terdekat akan sangat dibutuhkan. Hasil yang diharapkan dari penanganan sindrom putus obat ini adalah menurunnya tingkat keparahan atau hilangnya gejala. Intervensi dan *outcome* terapi dari penanganan farmakologi yang diberikan pada

penyalahguna opioid berdasarkan artikel yang dianalisis dapat dilihat pada Tabel 1.

Terapi Farmakologi Utama

Intervensi yang dilakukan oleh peneliti pada artikel yang ditemukan bervariasi. Beberapa intervensi dimulai dengan fase induksi atau stabilisasi yang kemudian diikuti dengan fase detoksifikasi atau *taper* dengan menggunakan obat yang sama atau berbeda pada setiap tahapan.^{9,10} Di lain pihak, terdapat beberapa intervensi langsung melakukan proses *taper*^{11,12} atau bentuk intervensi lainnya, seperti pada penggunaan oksitosin¹³ ataupun pregabalin.¹⁴ *Taper* merupakan proses pengurangan dosis secara bertahap hingga terapi dihentikan.¹¹ Intervensi yang dilakukan oleh peneliti hampir sepenuhnya efektif dalam mengurangi gejala putus obat opioid dengan hasil yang hampir sama. Pada penelitian yang dikaji, ditemukan intervensi farmakologis dengan menggunakan ibudilast serta pioglitazon kurang efektif untuk mengatasi gejala putus obat karena penurunan pada skor COWS^{15,16} ataupun SOWS¹⁶ yang tidak signifikan.

Berbagai jenis pengobatan yang diberikan kepada pasien tidak menimbulkan efek samping yang serius, sehingga dapat diaplikasikan pada situasi yang sesuai. Durasi serta dosis terapi diberikan berdasarkan pada tingkat keparahan kondisi putus obat pasien. Penurunan tingkat keparahan pasien pada umumnya berhubungan dengan penurunan dosis terapi yang diberikan. Namun, interaksi obat yang berpotensi terjadi perlu diperhatikan apabila dilakukan pemberian lebih dari satu obat, seperti pemberian terapi kombinasi atau pemberian terapi tambahan obat simtomatik.

Berdasarkan tatalaksana internasional yang dikeluarkan oleh *United Nations Office on Drugs and Crimes* (UNODC) dan *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, penggunaan agonis opioid (metadon atau buprenorfin) direkomendasikan sebagai terapi

rumatan untuk sindrom putus obat opioid, walaupun alfa-2-adrenergik agonis (klonidin atau lofeksidin) juga bisa digunakan. Terapi ini juga harus dikombinasikan dengan terapi psikososial. Penggunaan naltrekson (antagonis opioid) digunakan setelah detoksifikasi pada pasien yang tidak menggunakan opioid selama satu minggu atau lebih untuk mencegah kekambuhan atau jika pasien tidak memiliki akses, intoleran terhadap opioid, ataupun memiliki motivasi yang tinggi untuk tidak menggunakan opioid.¹⁷

Buprenorfin

Buprenorfin merupakan agonis parsial pada reseptor opioid- μ dan antagonis reseptor opioid delta dan kappa.^{11,18} Intervensi pada penelitian Dunn *et al.* dilakukan terhadap pasien rawat jalan selama 12 minggu yang terdiri dari 2 fase yaitu fase pertama (minggu ke-1–5) dan fase kedua (minggu ke-6–12). Subjek diberikan buprenorfin *taper* 1 minggu, 2 minggu, atau 4 minggu diikuti dengan terapi naltrekson oral yang bisa diberikan pada subjek yang berhasil *taper* tanpa mengalami kekambuhan penggunaan opioid. Proses *taper* pada penelitian ini merujuk pada penelitian sebelumnya (Sigmon *et al.* tahun 2013).¹⁹ Penurunan dosis buprenorfin mulai dari 7 mg dikurangi 2 mg sampai dosis 2 mg, kemudian dikurangi 1 mg, dan akhirnya diberikan plasebo. Pemberian naltrekson dimulai dengan pemberian dosis 12,5 mg pada hari pertama, 25 mg pada hari ke-2–3, dan 50 mg hari ke-4 dan dilanjutkan sampai akhir fase pertama yang diberikan setiap hari. Pada fase kedua, pasien akan mendapatkan obat 3 kali seminggu. Buprenorfin fase kedua diberikan dengan dosis 100 mg, 100 mg, dan pada hari ke-3 diberikan 150 mg. Kelompok *taper* 4 minggu memiliki gejala putus obat yang relatif ringan dan stabil, gangguan tidur dan puncak keparahan yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok lain. Terapi dilanjutkan dengan naltrekson oral pada

Tabel 1 Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
1	Bisaga et al. (2015) ²⁴	Randomized double-blind placebo controlled.	Intervensi diberikan pada saat pasien menjalani rawat inap kemudian dilanjutkan saat rawat jalan: 1. Rawat inap: 8 hari detoksifikasi dan induksi naltrekson XR. Stabilisasi dengan buprenorfin di hari ke-2. Dronabinol atau plasebo diberikan dari hari ke-2 dimulai dengan dosis 10 mg. Pengobatan simptomatik disediakan. 2. Rawat jalan: selama 8 minggu, dengan pemberian dronabinol dosis 20 mg atau 30 mg/hari (dengan <i>taper off</i>) atau plasebo selama 5 minggu. Pasien diberikan naltrekson XR pada minggu ke-4 dan pengobatan dihentikan perlahan dari injeksi kedua naltrekson.	Kelompok dronabinol: 60 L : 85%	38	Heroin bentuk IV dan/atau IN, serta <i>prescription opioid</i> .	1. Hasil menunjukkan bahwa skor SOWS pada pasien rawat inap yang menggunakan plasebo lebih besar secara signifikan dibandingkan dronabinol. 2. Hasil pada saat pasien rawat jalan, menunjukkan bahwa dronabinol juga menurunkan keparahan putus obat.
2	Dunn et al. (2015) ¹¹	Double-blind placebo-controlled.	Intervensi <i>outpatient</i> selama 12 minggu: 1. Buprenorfin <i>taper</i> 1 minggu; 2. Buprenorfin <i>taper</i> 2 minggu; 3. Buprenorfin <i>taper</i> 4 minggu. Selanjutnya terapi naltrekson oral bisa dilakukan pada subjek yang berhasil <i>taper</i> tanpa mengalami kekambuhan penggunaan opioid. Rentang penurunan dosis buprenorfin dari 7 mg hingga 1 mg. Pengobatan simptomatik disediakan selama penelitian.	Berturut-turut sebanyak 9, 10, dan 9 L: 44%, 70%, 70%	19–36	Heroin, oksikodon dan <i>prescription opioid</i> bentuk IN dan/atau IV, dengan rentang penggunaan 1–9 tahun.	Subjek <i>taper</i> 4 minggu mengalami putus obat yang lebih ringan. Kualitas tidur pada subjek 4 minggu lebih baik dari subjek 1&2 minggu.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
3	Cooper <i>et al.</i> 2016) ²⁹	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> selama 21 hari: 1. Minggu ke-1: fase stabilisasi dengan morfin 30 mg po dan plasebo ibudilast; 2. Minggu ke-2: plasebo ibudilast, ibudilast dosis 20 mg atau 40 mg secara acak; 3. Minggu ke-3: fase penghentian morfin dengan plasebo morfin dan plasebo ibudilast, ibudilast dosis 20 mg atau 40 mg.	31 dari 45 Mayoritas laki-laki	32–44	Heroin dalam bentuk IV dan/atau IN, dengan rentang penggunaan 5–21 tahun.	1. Terjadi penurunan beberapa gejala somatik di kelompok ibudilast pada putus obat opioid meskipun tidak signifikan. 2. Tidak terdapat efek samping yang serius selama perlakuan. 3. Ditoleransi dengan baik.
4	Lofwall <i>et al.</i> (2016) ²³	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> selama 5 minggu: 1. Stabilisasi dengan oksikodon oral 30 mg selama 5 hari; 2. Perlakuan dengan dronabinol dosis 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, oksikodon HCl dosis 30 mg, 60 mg, atau plasebo. serta pengobatan simtomatik di antaranya: asetaminofen, ibuprofen, bismuth subsalisilat, alumina/magnesia/simetikon, salin tetes mata/hidung.	12 L: 50%	31	Heroin, dan/atau <i>prescription</i> opioid.	1. Dronabinol dosis tinggi mengurangi beberapa tanda dan gejala putus obat opioid, meski secara potensial memberi efek stimulasi, misalnya sinus takikardia. 2. Dronabinol 5 mg dan 10 mg memiliki hasil yang mirip dengan plasebo. 3. Dronabinol 20 dan 30 mg mengurangi lakrimasi, menguap. 4. Dronabinol 30 mg mengurangi nyeri punggung, hidung berair, rasa sakit. 5. Dronabinol dosis tinggi meningkatkan detak jantung dan memberikan efek psikoaktif.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
5	Moghadam <i>et al.</i> (2016) ³¹	<i>Preliminary case series.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> dilakukan selama 3–18 hari, kemudian perlakuan terhadap subjek adalah: 1. Klonidin 0,1–0,4 mg/hari; 2. Ibuprofen 4–10 mg/kg (dosis maksimal 1200 mg/hari); 3. Hidroksizin 1 mg/kg; 4. Pengobatan lain: benzodiazepin, atau metadon.	40 L: 60%	<17 tahun	Heroin, opium, dan/atau metadon bentuk rokok dan/atau oral.	1. Klonidin, ibuprofen dan hidroksizin merupakan pengobatan yang paling banyak digunakan. 2. Pengobatan simtomatik bisa ditoleransi dengan baik dan tidak terlihat adanya efek samping signifikan.
6	Dunn <i>et al.</i> (2017) ⁹	<i>Randomized double-blind.</i>	Intervensi residensial selama 26–28 hari: 1. Fase 1: stabilisasi menggunakan morfin 30 mg secara subkutan selama 7–10 hari (2 dosis terakhir dengan plasebo) & nalokson 0,4 mg im; 2. Fase 2: periode <i>taper</i> selama 7 hari, subjek menerima klonidin, tramadol HCl, atau plasebo & menerima buprenorfin HCl atau plasebo; 3. Fase 3: periode <i>post-taper</i> selama 7 hari, subjek menerima plasebo & nalokson. Pengobatan simtomatik: antasida, loperamid HCl, simetikon, ibuprofen, asetaminofen, hidroksizin HCl, difenhidramin HCl.	103 L: 85%	18–39	Heroin dan/atau <i>prescription</i> opioid dengan rentang penggunaan beberapa bulan hingga 20 tahun.	1. Terjadi pengurangan tingkat keparahan putus obat berdasarkan skor SOWS. 2. Berdasarkan kelompok klonidin dan tramadol menggunakan lebih banyak pengobatan simtomatik pada fase <i>taper</i> , sedangkan kelompok buprenorfin pada fase <i>post-taper</i> . 3. Tramadol XR lebih efektif dari klonidin dan bisa dibandingkan dengan buprenorfin.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
7	Gorodetzky <i>et al.</i> (2017) ¹⁹	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> diawali dengan skrining <i>outpatient</i> , perlakuan dilakukan selama 8 hari: 1. Fase pengobatan: hari ke-1–5: lofeksidin HCl tablet dosis 0,8 mg, dengan total dosis per hari 3,2 mg, atau plasebo; 2. Fase <i>post</i> -pengobatan: hari ke-6 s/d 7: plasebo, serta pengobatan simtomatik.	85 dari 264 L: 75%	25–47	Heroin, oksikodon dan/atau hidrokodon.	<ol style="list-style-type: none"> Lofeksidin menurunkan skor SOWS secara signifikan dibandingkan plasebo dan memperbaiki tingkat retensi pada pasien dalam masa putus obat opioid. Subjek yang berhenti dari pengobatan lebih sedikit pada kelompok lofeksidin dibandingkan plasebo. Lofeksidin ditoleransi dengan baik. Efek samping lofeksidin yang terlihat adalah hipotensi, pusing, mulut kering, bradikardia.
8	Krupitskii <i>et al.</i> (2017) ²⁶	<i>Randomized, blind.</i>	Intervensi selama 6 hari dengan pemberian: 1. Pregabalin; 2. Klonidin. Pengobatan simtomatik: ketorolak, fenazepam, metoklopramid, loperamid, nafazolin 0,5%.	34 L: 44%	27–33	Heroin.	<ol style="list-style-type: none"> Terjadi penurunan sindrom putus obat pada kedua perlakuan. Pregabalin menunjukkan toleransi pengobatan yang lebih baik. Pregabalin efektif dan aman, serta membantu program detoksifikasi penyembuhan sindrom putus obat.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
9	Law <i>et al.</i> (2017) ¹⁰	<i>Randomized double-blind controlled.</i>	Intervensi <i>outpatient</i> : 1. Fase induksi/ stabilisasi: 2–6 minggu, dengan metadon 30 mg atau buprenorfin/nalokson 4 mg/1 mg; 2. Fase detoksifikasi: 2,5 minggu, dengan metadon/lofeksidin, dengan metadon dihentikan di hari ke-3, atau buprenorfin/nalokson, dengandosis lofeksidin dikurangi 1 mg setiap tiga hari dan dihentikan di hari ke-10, serta pengobatan simptomatik yang bisa dikonsumsi hanya pada fase detoksifikasi: zopiklon, prometazin, ibuprofen, hiosin butilbromida.	80 Mayoritas laki-laki	23	Heroin dalam bentuk IV, rokok, atau IN selama rentang 2–4 tahun.	1. Fase stabilisasi: gejala putus obat menurun lebih perlahan pada kelompok buprenorfin/nalokson dibandingkan dengan kelompok metadon, serta hasrat untuk mengonsumsi obat yang lebih tinggi pada kelompok buprenorfin/nalokson. 2. Fase detoksifikasi: gejala putus obat lebih tinggi dan puncak putus obat lebih cepat pada kelompok metadon/lofeksidin dibandingkan kelompok buprenorfin/nalokson.
10	Morabbi <i>et al.</i> (2017) ¹²	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Intervensi selama 3 minggu: 1. Minggu ke-1: pexacerfont 300 mg atau plasebo; 2. Minggu ke-2: pexacerfont 200 mg atau plasebo; 3. Minggu ke-3: pexacerfont 100 mg atau plasebo.	47 dari 51	20–43	Heroin bentuk rokok, PO, IN atau IV.	1. Terjadi penurunan COWS pada kedua perlakuan, meskipun lebih rendah pada kelompok pexacerfont. 2. Pexacerfont mengurangi skor terkait hasrat untuk mengonsumsi obat dan COWS.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
11	Vashchinkina <i>et al.</i> (2017) ²⁷	<i>Randomized single-blind controlled-trial.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> selama 6 hari dengan 2 perlakuan: 1. Pregabalin (s/d 600 mg/hari); doksilamin (30 mg/hari), dan pengobatan simptomatik; 2. Klonidin (s/d 600 µg/hari); doksilamin (30 mg/hari), dan pengobatan simptomatik.	34 L: kelompok 1 dan 2 berturut-turut 79% dan 40%	27–32	Heroin dengan rentang penggunaan 6–11 tahun.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregabalin menekan gejala putus obat pada pecandu opioid. 2. 15 dari 19 menyelesaikan pengobatan pregabalin, 7 dari 15 pada klonidin. 3. Kelompok pregabalin menunjukkan kesehatan yang lebih baik, skor <i>craving</i> opioid, depresi, dan ansietas yang lebih rendah. 4. Terjadi penurunan skor putus obat COWS, SOWS, dan OOWS yang relatif sama antar kedua kelompok.
12	Ahmadi <i>et al.</i> (2018) ¹⁴	<i>Randomized.</i>	Intervensi <i>inpatient</i> dengan dosis tunggal tablet buprenorfin sublingual kemudian perlakuannya dibagi menjadi 3: subjek dengan buprenorfin dosis 32 mg, 64 mg, dan 96 mg. Pemantauan dilakukan selama 5 hari setelah pemberian buprenorfin.	90	26–38	Heroin, opium dan prescription opioid dengan rentang penggunaan selama 3–16 tahun.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terjadi penurunan tingkat hasrat penggunaan obat pada ketiga perlakuan dosis, namun lebih besar pada buprenorfin dengan dosis yang lebih tinggi. 2. Efek samping yang cukup signifikan yaitu hipotensi. 3. Dosis tunggal buprenorfin pada ketiga kelompok aman, efektif, dan cepat dalam mengurangi <i>craving</i> terhadap opioid.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
13	Bisaga et al. (2018) ¹⁸	Randomized double-blind placebo-controlled.	Intervensi <i>outpatient</i> dibagi menjadi: 1. 7 hari a. Naltrekson/buprenorfin. b. Naltrekson/plasebo-buprenorfin. c. Plasebo-naltrekson/plasebo-buprenorfin. 2. 3 hari: pada hari ke-8, dibagi 2 perlakuan: dengan intervensi nalokson untuk COWS<4 atau naltrekson XR untuk COWS>4. Injeksi ke-2 dan 3 naltrekson ini diberikan pada hari ke-36 dan 64 pada fase <i>follow-up</i> , serta pengobatan simtomatik: klonidin 0,1 mg, trazodone 100 mg, klonazepam 0,5 mg. Dosis dan sediaan intervensi: naltrekson= 0,25–15 mg, oral buprenorfin=2 mg, injeksi naltrekson XR=0,4 mg & 0,8 mg, IM.	378 L: 66%	19–60	Heroin dan/atau <i>prescription</i> opioid dengan rentang penggunaan beberapa bulan sampai 40 tahun.	1. Semua perlakuan bisa ditoleransi baik dengan skor COWS yang ringan. 2. Terjadi penurunan skor SOWS dan COWS pada ketiga perlakuan, namun lebih rendah secara signifikan pada kelompok naltrekson/buprenorfin. 3. Regimen pengobatan utama maupun pengobatan simtomatik dianggap cukup aman dan efektif.
14	Guo et al. (2018) ²⁰	Randomized double blind placebo-controlled.	Intervensi <i>inpatient</i> selama 10 hari dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan: 1. Fase pengobatan selama 10 hari: a. Lofeksidin dengan dosis awal 0,8 mg/hari yang ditingkatkan bertahap hingga 2,2 mg/hari, namun setelah hari ke-5 hingga 10, dosis diturunkan bertahap; b. Diazepam dengan dosis awal 10 mg dan ditingkatkan hingga 15 mg, lalu setelah hari ke-4 diturunkan perlahan hingga 2 mg. 2. Fase <i>post</i> -pengobatan selama 4 hari, serta pengobatan simtomatik.	111 L: 92,7%	36–51	Heroin bentuk rokok, IV, dan/atau IN selama 13–26 tahun.	1. Terjadi penurunan skor OOWS, SOWS, dan hasrat penggunaan obat pada kelompok lofeksidin, meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan pada puncak putus obat yaitu hari ke-3 dan 4. 2. Perubahan ukuran pupil selama masa putus obat lebih kecil secara signifikan pada kelompok lofeksidin dibandingkan kelompok diazepam. 3. Pasien yang bertahan dalam studi dan menyelesaikan detoksifikasi lebih banyak pada kelompok lofeksidin.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
15	Mannelli <i>et al.</i> (2018) ¹⁷	<i>Open label, uncontrolled.</i>	Intervensi <i>outpatient</i> dibagi menjadi: 1. Detoksifikasi/ induksi dengan naltrekson selama 7 hari dari dosis 0,25 mg ditingkatkan sampai 50 mg per hari & <i>taper</i> buprenorfin dari hari ke-1 sampai 3 dengan dosis 4, 2, 2 mg; 2. Injeksi naltrekson XR 380 mg pada hari ke-8–36 dengan dosis 380 mg, serta pengobatan simptomatik.	35 L: 92,7%	25–65	Heroin dan <i>prescription</i> opioid selama 7–18 tahun.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diperoleh penurunan intensitas putus obat pada semua sampel berdasarkan COWS dan SOWS. 2. Administrasi naltrekson oral dengan buprenorfin ditoleransi dengan baik dan subjek bisa bertransisi ke naltrekson XR. 3. Efek samping yang berkaitan dengan putus yang obat ditemukan dapat diatasi dengan pengobatan simptomatik. 4. Skrining positif opioid pada urin juga mengalami penurunan.
16	Schroeder <i>et al.</i> (2018) ³⁰	<i>Randomized placebo-controlled.</i>	Intervensi dibagi menjadi: 1. 17 hari untuk <i>outpatient</i> : 14 hari stabilisasi dengan buprenorfin/nalokson dan 3 hari <i>taper</i> buprenorfin; 2. 18 hari selanjutnya untuk <i>inpatient</i> : 10 hari untuk melanjutkan <i>taper</i> buprenorfin dan 8 hari setelah <i>taper</i> buprenorfin selesai yang mana baik <i>inpatient</i> maupun <i>outpatient</i> juga akan menerima pioglitazon atau plasebo, dengan dosis pioglitazon 15 mg untuk hari ke 1–3, 30 mg untuk 3 hari selanjutnya, dan 45 mg untuk selanjutnya. Pasien menerima pengobatan simptomatik berdasarkan kebutuhan.	24 Mayoritas laki-laki	29–47	Heroin beberapa bulan hingga 20 tahun.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada efek utama dari pioglitazon terhadap SOWS dan COWS baik pada fase <i>taper</i> maupun keseluruhan perlakuan. 2. Subjek pada perlakuan dengan pioglitazon membutuhkan lebih banyak pengobatan simptomatik dibandingkan dengan plasebo.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
17	Su <i>et al.</i> (2018) ¹⁶	<i>Prospective observational (non-randomized, no control).</i>	Intervensi: metadon dosis rendah 10 mg IM.	57 dari 124 L: 72%	21–60	Heroin, oksikodon, dan/atau metadon.	Metadon IM 10 mg menurunkan keparahan sindrom putus obat akut ringan hingga sedang dalam 30 menit. Tidak ada efek samping yang dilaporkan dan tidak ada sedasi atau depresi pernapasan yang berlebihan.
18	Danilewitz & McLean (2019) ¹⁵	<i>Case report.</i>	Intervensi detoksifikasi dilakukan dengan: 1. Induksi hari ke-1, dengan buprenorfin/nalokson dosis 16 mg; 2. Induksi hari ke-2, dengan buprenorfin/nalokson dosis 16 mg dan tambahan buprenorfin/nalokson sehingga menjadi 30 mg; 3. Induksi hari ke-3, dengan buprenorfin/nalokson dosis 24 mg tambahan buprenorfin/nalokson sehingga menjadi 32 mg; 4. Induksi hari ke-4, dengan buprenorfin/nalokson dosis 32 mg; 5. Induksi selanjutnya sampai dipulangkan, dengan buprenorfin/nalokson dosis 40 mg.	1 (P)	29	Heroin bentuk rokok sebesar 0,3–0,8 g fentanil bentuk rokok, dan oksikodon.	Hari 1: COWS 14 → 12 Hari 2: COWS 11 → 5 Hari 3: COWS 7 → 2 Hari 4: COWS 4 → 6, lalu 4 → 3 Hari 5: COWS 4 → 1
19	Fishman <i>et al.</i> (2019) ²¹	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Intervensi selama 7 hari, yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu lofeksidin 2,16 mg/hari, lofeksidin 2,88 mg/hari, atau plasebo.	Kelompok lofeksidin: 229 dan 222, dengan plasebo sebanyak 151	35 L: 71%	Heroin, oksikodon dan/atau hidrokodon, dengan rata-rata penggunaan 8,7 tahun.	1. Tingkatan subjek yang menyelesaikan pengobatan lebih tinggi pada kedua kelompok lofeksidin dibandingkan plasebo. 2. SOWS lebih rendah pada lofeksidin, terutama kelompok 2,88 mg meski tidak signifikan. Efek samping lofeksidin yang umum terjadi: hipotensi dan bradikardia.

Tabel 1 (Lanjutan) Hasil Penelusuran Artikel

No.	Peneliti (Tahun)	Desain Studi	Intervensi	Sampel Penelitian		Jenis Opioid yang Pernah Digunakan	Hasil
				Jumlah Subjek yang Dianalisis (orang)	Mean Usia (tahun)		
20	Hermes <i>et al.</i> (2019) ²²	<i>Randomized double-blind placebo controlled.</i>	Intervensi dilakukan selama 12 minggu, dengan pembagian: 1. Hari ke-1: hanya naltrekson 25 mg; 2. Hari ke-2: naltrekson 50 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 0,4 mg; 3. Hari ke-3 s/d 7: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 0,8 mg; 4. Minggu ke-2: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 1 mg dan 1,2 mg; 5. Minggu ke-3 s/d 11: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 1,2 mg; 6. Minggu ke-12: naltrekson 50–150 mg + <i>taper off</i> lofeksidin atau plasebo.	57 L: 80%	-	Heroin dan/ atau opiat lain, selama beberapa bulan hingga belasan tahun.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terjadi penurunan angka SOWS baik pada kelompok lofeksidin maupun plasebo, namun lebih rendah pada kelompok lofeksidin. 2. Pasien yang keluar dari terapi dengan alasan intoleransi pengobatan lebih banyak pada kelompok lofeksidin dibandingkan plasebo. 3. Pasien lofeksidin yang bisa mentoleransi pengobatan lofeksidin, terjadi perbaikan dalam tingkat hasrat penggunaan obat dan tingkat penyelesaian pengobatan, serta tertundanya penggunaan kembali opioid pada kelompok lofeksidin + naltrekson. 4. Dosis lofeksidin sampai 2,4 mg terbilang aman.
21	Moeini <i>et al.</i> (2019) ²⁵	<i>Randomized double-blind placebo-controlled.</i>	Perlakuannya dibagi menjadi 2: 1. Oksitosin (dosis tunggal 40 IU) intranasal; 2. Plasebo.	51 dari 58 L: 100%	25–42	Heroin.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oksitosin mengurangi skor terkait hasrat untuk mengonsumsi obat dan COWS. 2. Oksitosin tidak memengaruhi kecemasan.

pasien yang berhasil *taper* tanpa mengalami kekambuhan.¹¹

Ahmadi *et al.* dalam penelitiannya juga melakukan *taper* buprenorfin, dan intervensi dilakukan pada subjek rawat inap dengan kelompok dosis 32 mg, 64 mg, dan 96 mg, yang bertujuan untuk menilai efeknya terhadap tingkat *craving* selama masa *abstinens*, yakni berhenti total menggunakan zat. Pemantauan dilakukan selama 5 hari setelah pemberian buprenorfin. Berdasarkan hasil penelitian ini, tercatat kelompok buprenorfin 32 mg berbeda signifikan dengan kelompok 64 mg dan 96 mg, karena kelompok dosis tinggi memiliki skor *craving* yang lebih rendah. Perbedaan yang tidak signifikan ditemukan antara kelompok 64 mg dan 96 mg mengindikasikan efek maksimum dari penurunan *craving* bisa dicapai pada dosis 64 mg. Tidak terdapat efek samping yang serius terhadap pernapasan, kardiovaskular, atau gastrointestinal. Dari total 90 subjek penelitian, efek samping muncul pada 9 subjek, dan efek samping yang terjadi adalah hipotensi, mual, dan muntah. Hipotensi ditemukan pada 2 subjek pada kelompok 96 mg yang ditangani dengan hidrasi. Dua (2) subjek pada kelompok 32 mg mengalami mual. Mual dan muntah dialami oleh 5 subjek pada kelompok 64 dan 3 subjek pada kelompok 96. Terapi simptomatik antiemetik diberikan untuk penanganan mual dan muntah.²⁰

Buprenorfin dianggap lebih aman dari segi overdosis dibandingkan agonis penuh opioid-mu seperti metadon, namun terdapat beberapa masalah seperti potensi penyalahgunaan melalui hidung, atau dengan dilarutkan dan diinjeksikan, sehingga pengonsumsinya membutuhkan pengawasan.¹⁰ Pada laporan Danilewitz & McLean terkait pemberian buprenorfin/nalokson sebagai detoksifikasi, terjadi penurunan skor COWS dari rentang dosis pemberian awal 16 mg yang ditingkatkan hingga mencapai 40 mg, dengan perbaikan yang signifikan pada gejala nyeri sendi, sensasi *flushing*, dan *craving*.²¹

Metadon

Menurut Su *et al.*, pendekatan pengobatan dengan opioid pada sindrom putus obat opioid perlu ditangani dengan opioid kerja panjang yang tidak hanya bisa mengurangi gejala putus obat, namun juga tidak menyebabkan euforia atau efek samping seperti depresi pernapasan. Alasan memberikan metadon dalam bentuk intramuskular (IM) dengan dosis rendah 10 mg yaitu agar obat bekerja dengan baik pada pasien dengan muntah atau diare yang signifikan. Dosis rendah ini juga diberikan kepada pasien yang sudah pernah mengalami gangguan pernapasan akibat opioid akibat rendahnya tingkat efek samping depresi pernapasan.²²

Selain memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, seluruh pasien yang menjadi subjek penelitian telah ditetapkan oleh dokter bahwa pasien akan mendapatkan terapi metadon. Intervensi yang dilakukan adalah pemberian 10 mg metadon secara IM (intramuskular) kemudian dilakukan pemantauan setiap 30 menit dimulai setelah pemberian metadon, dengan minimal 3 kali pemeriksaan sampai pasien diperbolehkan pulang oleh dokter. Sindrom putus obat membaik 30 menit setelah pemberian metadon IM, 82,5% dari total subjek mengalami penurunan skor COWS setidaknya satu derajat keparahan. Dosis tunggal metadon 10 mg IM dianggap aman dan mudah diaplikasikan pada putus obat akut opioid, apa pun jenis, rute pemberian, dan dosis opioid yang disalahgunakan.²²

Naltrekson

Naltrekson *extended-release* (XR) merupakan obat antagonis reseptor opioid yang digunakan dalam mencegah kekambuhan ketergantungan opioid setelah detoksifikasi. Pemberian naltrekson oral yang dikombinasikan dengan buprenorfin bisa ditoleransi dengan baik pada penelitian Mannelli *et al.*, serta bisa dilanjutkan dengan aman saat buprenorfin dilanjutkan maupun saat transisi ke naltrekson XR. Pada

penelitian ini, subjek penelitian merupakan pasien rawat jalan dengan intervensi dimulai dari detoksifikasi/induksi dengan naltrekson selama 7 hari dari dosis 0,25 mg ditingkatkan sampai 50 mg per hari & *taper* buprenorfin dari hari ke-1 sampai 3 dengan dosis 4, 2, 2 mg. Lalu dilanjutkan dengan injeksi naltrekson XR pada hari ke-8–36 dengan dosis 380 mg.²³

Hasil observasi setelah dilakukan intervensi menunjukkan terjadi penurunan intensitas putus obat pada semua sampel berdasarkan COWS dan SOWS. Efek samping yang terkait putus obat bisa ditangani dengan pengobatan simptomatik sehingga tidak membutuhkan intervensi lebih lanjut atau penghentian studi.²³

Bisaga *et al.* juga memberikan intervensi yang sama yaitu naltrekson dosis rendah yang digunakan bersama buprenorfin yang kemudian beralih ke naltrekson XR. Perlakuan pada pasien rawat jalan yang dilakukan adalah selama 7 hari pertama diberikan naltrekson/buprenorfin; atau naltrekson/plasebo-buprenorfin; atau plasebo-naltrekson/plasebo-buprenorfin. Lalu dilanjutkan 3 kali intervensi lagi, yaitu; pada hari ke 8, dibagi 2 perlakuan: dengan intervensi nalokson untuk COWS<4 atau naltrekson XR untuk COWS>4. Injeksi ke-2 dan 3 naltrekson ini diberikan pada hari ke-36 dan 64 pada fase *follow-up*.²⁴

Nilai rata-rata skor *craving* mengalami penurunan pada ketiga perlakuan dan terus terjadi setelah induksi dengan naltrekson XR. Kelompok naltrekson/buprenorfin secara signifikan cenderung mampu berada dalam kondisi “puasa” dari obat-obatan atau *abstinens* selama 7 hari masa transisi dibandingkan dengan kelompok plasebo-naltrekson/plasebo-buprenorfin, begitu pula pada kelompok naltrekson/plasebo-buprenorfin dibandingkan plasebo-naltrekson. Terlihat seluruh perlakuan bisa ditoleransi dengan baik dan terjadi penurunan skor COWS. Skor SOWS pada semua perlakuan memiliki pola penurunan yang sama, hanya saja terdapat variasi pada masa transisi. Skor SOWS setelah pemberian

naltrekson XR lebih rendah secara signifikan pada kelompok naltrekson/buprenorfin, dibandingkan dua perlakuan lainnya.²⁴

Lofeksidin

Lofeksidin merupakan agonis reseptor alfa-2 adrenergik dan termasuk non-opiat, serta bersifat non-adiktif. Lofeksidin disetujui di United Kingdom (UK) dalam pengobatan gejala putus obat opioid.^{18,25} Penelitian yang dilakukan Gorodetzky *et al.* terhadap efikasi dari lofeksidin. Intervensi untuk subjek penelitian rawat inap diberikan perlakuan selama 8 hari yang terdiri dari fase pengobatan dan fase *post*-pengobatan yang terdiri dari 2 kelompok penelitian. Fase pengobatan selama 5 hari, kelompok pertama diberikan lofeksidin HCl tablet dosis 0,8 mg, dengan total dosis per hari 3,2 mg; kelompok 2 mendapatkan plasebo. Kemudian dilanjutkan fase *post*-pengobatan hari ke-6 s/d 7 dengan pemberian plasebo pada kedua kelompok. Hasil menunjukkan nilai rata-rata skor SOWS hari ke-3 lebih rendah pada kelompok lofeksidin dibandingkan plasebo. Efek samping yang muncul lebih tinggi pada kelompok lofeksidin diantaranya adalah pusing, hipotensi, mulut kering, dan bradikardia, sedangkan muntah dan lakrimasi lebih tinggi pada kelompok plasebo.²⁵

Studi Guo *et al.* yang membandingkan efikasi dan keamanan lofeksidin dengan diazepam selama detoksifikasi dari heroin memperlihatkan bahwa skor OOWS antara lofeksidin dan diazepam tidak berbeda signifikan. Pasien rawat inap yang menjadi subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok uji. Dimulai dengan fase pengobatan selama 10 hari; kelompok pertama diberikan lofeksidin dengan dosis awal 0,8 mg/hari yang ditingkatkan bertahap hingga 2,2 mg/hari, namun setelah hari ke-5 hingga 10, dosis diturunkan bertahap. Kelompok kedua diberikan diazepam dengan dosis awal 10 mg dan ditingkatkan hingga 15 mg, lalu setelah hari ke-4 diturunkan perlahan hingga 2 mg.

Lalu dilanjutkan fase *post*-pengobatan selama 4 hari. Efek samping dari lofeksidin pada penelitian ini yaitu penurunan tekanan darah, detak jantung yang melambat, dan mulut atau tenggorokan kering. Dapat disimpulkan bahwa baik lofeksidin maupun diazepam membantu menangani gejala putus obat.²⁶

Studi Fishman *et al.* mendapatkan hasil bahwa sindrom putus obat opioid lebih rendah pada kelompok lofeksidin. Intervensi diberikan selama 7 hari, yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu lofeksidin 2,16 mg/hari, lofeksidin 2,88 mg/hari, dan plasebo. Tingkat penyelesaian studi dan rata-rata skor COWS secara signifikan lebih tinggi pada kelompok lofeksidin, dibandingkan dengan plasebo. Efek samping antarkelompok perlakuan cenderung sama dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang, dengan efek samping yang umum yaitu insomnia, hipotensi, bradikardi, dan pusing. Dikarenakan tidak terjadi perbedaan signifikan antara dua kelompok lofeksidin, maka dosis yang lebih rendah yaitu 2,16 mg akan lebih direkomendasikan.²⁷

Lofeksidin dan naltrekson

Hermes *et al.* melakukan penelitian terhadap kombinasi lofeksidin dengan naltrekson oral. Intervensi dilakukan selama 12 minggu, dengan pembagian: hari ke-1: hanya naltrekson 25 mg; hari ke-2: naltrekson 50 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 0,4 mg; hari ke-3 s/d 7: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 0,8 mg; minggu ke-2: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 1 mg dan 1,2 mg; minggu ke-3 s/d 11: naltrekson 50–150 mg + lofeksidin atau plasebo dosis 1,2 mg; minggu ke-12: naltrekson 50–150 mg + *taper off* lofeksidin atau plasebo.²⁸

Hasil menunjukkan bahwa lebih banyak pasien yang berhenti dari kelompok lofeksidin +naltrekson dengan alasan intoleransi pengobatan dibandingkan plasebo. Namun, pada pasien yang tetap bertahan, dibandingkan plasebo, pasien yang mendapatkan intervensi

ini memiliki hasrat untuk mengonsumsi obat yang lebih rendah dan terkontrol, serta tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi. Tidak terjadi perbedaan yang signifikan pada skor putus obat opioid antara kelompok lofeksidin+naltrekson dengan plasebo, meski terjadi penurunan di kedua kelompok. Efek samping lofeksidin dilaporkan dari ringan hingga sedang, seperti penurunan tekanan darah, pusing, dan lelah. Berdasarkan hasil ini, Hermes *et al.* menuturkan bahwa meskipun bisa mengontrol *craving*, namun lofeksidin bersama naltrekson oral tidak secara signifikan menunjukkan perbaikan.²⁸

Dronabinol

Dronabinol merupakan agonis reseptor kanabinoid-1 (CB1).¹⁸ Pada penelitian Lofwall *et al.*, digunakan oksikodon oral 30 mg untuk stabilisasi selama 5 hari yang dilanjutkan dengan pemberian dronabinol dengan berbagai dosis yaitu dronabinol dosis 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, oksikodon HCl dosis 30 mg, 60 mg, atau plasebo. Intervensi tersebut diberikan kepada pasien rawat inap selama 5 minggu. Dosis dronabinol yang lebih tinggi (20 mg dan 30 mg) dapat mengurangi beberapa tanda dan gejala pada putus obat opioid, meskipun supresi ini hanya dalam durasi yang terbatas. Dosis rendah dronabinol 5 mg dan 10 mg hanya sedikit menekan sindrom putus obat dan mirip dengan plasebo. Dronabinol dosis tinggi berpotensi menghasilkan efek stimulasi seperti sinus takikardia sehingga strategi penggunaan kombinasi seperti dengan klonidin dapat disarankan. Selain itu, efek psikoaktif juga dihasilkan dari penggunaan dronabinol dosis tinggi sehingga penggunaannya dalam monoterapi perlu penelitian lebih lanjut.²⁹

Studi Bisaga *et al.* memberikan intervensi untuk pasien rawat inap dan tetap dilanjutkan pada saat rawat jalan. Pada pasien rawat inap dimulai dengan 8 hari detoksifikasi dan induksi naltrekson XR (hari pertama). Stabilisasi dengan buprenorfin di hari ke-2

(sehari dua kali 4 mg), diikuti dengan *washout* opioid (hari ke-3 & 4), kemudian ditingkatkan dosis naltrekson (hari ke-5: 3,125 mg; hari ke-6: 6,25 mg; hari ke-7: 25 mg) diikuti dengan injeksi naltrekson XR (hari ke-8: 380 mg im) dan pasien pulang pada hari ke-9. Pada hari ke-2, pasien mulai mendapatkan obat uji (dronabinol atau plasebo). Dronabinol dimulai dengan dosis 10 mg kemudian titrasi menjadi 30 mg/hari pada hari ke-4. Hasil menunjukkan bahwa skor SOWS pada pasien rawat inap yang menggunakan plasebo lebih besar secara signifikan dibandingkan dronabinol.³⁰

Setelah pasien menjalani rawat jalan, diberikan terapi selama 8 minggu dengan pemberian dronabinol atau plasebo selama 5 minggu. Dronabinol diberikan pada malam hari dengan dosis 20 atau 30 mg/hari selama 3 minggu, kemudian dosis dikurangi pada minggu ke-4 (20 mg/hari) dan minggu ke-5 (10 mg/hari). Pasien diberikan naltrekson XR pada minggu ke-4 dan pengobatan dihentikan perlahan dari injeksi kedua naltrekson. Hasil pada pasien rawat jalan ini menunjukkan bahwa dronabinol juga menurunkan keparahan putus obat. Efek samping dilaporkan terjadi pada 91% kelompok plasebo dan 96% kelompok dronabinol. Efek samping yang paling banyak dilaporkan oleh pasien adalah insomnia (plasebo 64%, dronabinol 63%), mual muntah (plasebo 18%, dronabinol 18%), dan diare (plasebo 18%, dronabinol 26%). Minggu pertama pasien rawat jalan, pasien masih mengalami insomnia, kurangnya nafsu makan, dan lemas.³⁰

Oksitosin

Oksitosin merupakan neuropeptida yang diproduksi oleh hipotalamus dan berperan penting salah satunya terhadap stres.^{13,18} Dalam penelitian Moeini *et al.*, diberikan oksitosin 40 IU secara intranasal untuk menurunkan gejala putus obat. Pemantauan pada penelitian ini dilakukan setelah 45 menit pemberian intervensi. Intervensi ini secara signifikan

menurunkan hasil pengukuran COWS dan perbaikan pada skor *craving*, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok oksitosin dengan plasebo pada skor ansietas. Selain itu, oksitosin juga menurunkan kadar kortisol serum dan memperbaiki rasio kortisol/ dehidroepiandrosteron sulfat secara cukup signifikan, yang mana hal tersebut merupakan prediktor untuk stres dan kesehatan. Selama stres, oksitosin akan mengurangi aktivasi aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA). Berdasarkan penelitian ini dan terdahulu, dipaparkan bahwa oksitosin dianggap bisa dipertimbangkan sebagai potensi pengobatan baru untuk pecandu heroin.¹³

Tramadol

Tramadol hidroklorida merupakan agonis opioid ringan hingga moderat, dengan afinitas yang rendah pada reseptor opioid mu, kappa, dan gamma, dan merupakan metabolit aktif dengan aktivitas agonis-mu.^{9,18} Berdasarkan penelitian Dunn *et al.* yang membandingkan efikasi antara tramadol hidroklorida, klonidin, dan buprenorfin untuk manajemen putus obat opioid, tramadol dapat menekan putus obat lebih baik dari klonidin, dan menunjukkan hasil yang bisa dibandingkan dengan taper buprenorfin. Tingkat keparahan putus obat yang dihasilkan selama periode *post taper* juga lebih rendah pada kelompok tramadol dibandingkan buprenorfin. Gejala putus obat lebih berat pada kelompok klonidin dibandingkan dengan tramadol dan buprenorfin selama masa *taper*.⁹

Intervensi residensial pada penelitian ini dilakukan selama 26–28 hari yang terdiri dari 3 fase: fase 1: stabilisasi menggunakan morfin 30 mg secara subkutan selama 7–10 hari (2 dosis terakhir dengan plasebo) & nalokson 0,4 mg IM; fase 2: periode *taper* selama 7 hari, subjek menerima klonidin, tramadol HCl, atau plasebo, & menerima buprenorfin HCl atau plasebo; dan fase 3: periode *post-taper* selama 7 hari, subjek menerima plasebo & nalokson.⁹

Efek samping yang umum terjadi pada penggunaan tramadol adalah nyeri, hidung berair, dan insomnia. Dosis tramadol yang digunakan sampai dengan 600 mg/hari, lebih tinggi dari yang diindikasikan untuk nyeri kronis yang hanya 300 mg/hari. Meskipun peningkatan dosis bisa diberikan pada pasien dengan toleransi opioid yang tinggi, penelitian lebih lanjut diperlukan karena dosis yang lebih tinggi bisa meningkatkan efek samping yang tidak terkait opioid. Tramadol juga memiliki tingkat penyalahgunaan obat yang lebih rendah dari agonis opioid.⁹

Pregabalin

Pregabalin merupakan ansiolitik dan analgesik kerja cepat, yang digunakan untuk nyeri neuropati, gangguan kecemasan, dan epilepsi.^{14,18} Berdasarkan Krupitskii *et al.*, pregabalin digunakan pada pengobatan putus obat opioid karena aksi analgesik, ansiolitik, dan sedasi yang diberikan dapat bermanfaat pada komponen nyeri, gangguan tidur, dan kecemasan yang dialami selama masa putus obat opioid. Terdapat 2 kelompok pada penelitian ini, yaitu kelompok pregabalin (dosis sampai dengan 600 mg/hari) dan kelompok klonidin (dosis sampai dengan 600 mg/hari), dan terapi diberikan selama 6 hari. Retensi pada kelompok pregabalin lebih baik dibandingkan kelompok klonidin. Tingkat *craving*, kecemasan, dan depresi lebih rendah pada kelompok pregabalin dibandingkan kelompok klonidin. Toleransi terhadap pregabalin juga lebih baik sehingga Krupitskii berpendapat bahwa penggunaan pregabalin, dibandingkan dengan klonidin, bersifat aman dan efektif, serta ditoleransi dengan baik oleh pasien sehingga mendukung penyelesaian proses detoksifikasi.¹⁴ Hasil yang sama juga terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Vashchinkina *et al.*, yang mana kelompok pregabalin menunjukkan kesehatan yang lebih baik dengan skor *craving*, depresi, dan ansietas yang lebih

rendah. Intervensi untuk pasien rawat inap dilakukan selama 6 hari dengan 2 perlakuan, yaitu pregabalin (sampai dengan 600 mg/hari) dan doksilamin (30 mg/hari). Kelompok lainnya diberikan klonidin (s/d 600 µg/hari) dan doksilamin (30 mg/hari).³¹

Ibutilast

Ibutilast merupakan inhibitor fosfodiesterase TNF- α yang relatif non selektif.³² Cooper *et al.* melakukan penelitian penggunaan ibutilast dalam mengurangi putus obat selama detoksifikasi setelah fase stabilisasi dengan morfin dihentikan tiba-tiba. Pada penelitian ini, subjek penelitian adalah pasien rawat inap yang diberikan perlakuan selama 21 hari. Minggu ke-1: fase stabilisasi dengan morfin 30 mg po dan plasebo ibutilast. Minggu ke-2: plasebo ibutilast, ibutilast dosis 20 mg atau 40 mg secara acak. Minggu ke-3: fase penghentian morfin dengan plasebo morfin dan plasebo ibutilast, ibutilast dosis 20 mg atau 40 mg. Ibutilast dosis rendah 20 mg dan dosis tinggi 40 mg bisa ditoleransi dengan baik oleh pasien dan tidak memiliki efek samping serius. Tidak terdapat perbedaan signifikan untuk COWS antara kelompok plasebo dengan ibutilast dosis 20 mg atau 40 mg, meski begitu ibutilast terlihat efektif dalam mengurangi keparahan gejala tertentu, seperti kecemasan, berkeringat, gelisah, dan kram perut.¹⁵

Pexacerfont

Pexacerfontx merupakan antagonis reseptor *corticotropin releasing factor* tipe 1 (CRF1).¹² Morabbi *et al.* meneliti penggunaan pexacerfont untuk menangani putus obat pada pasien ketergantungan heroin dan metamfetamin. Intervensi diberikan selama 3 minggu yang mana minggu ke-1 diberikan pexacerfont 300 mg atau plasebo, dilanjutkan pexacerfont 200 mg atau plasebo pada minggu kedua. Pada minggu ke-3, diberikan pexacerfont 100 mg atau plasebo. Penelitian ini terdiri dari

satu kelompok uji dan kelompok plasebo. Intervensi di atas menunjukkan penurunan dosis yang diberikan setiap minggunya dan didapatkan tingkat putus obat pada tahap awal lebih baik dibandingkan plasebo. Pexacerfont juga bisa membantu pasien dalam mencapai *abstinens* atau kemampuan dalam menahan nafsu mengonsumsi obat, meskipun tidak terlihat perbedaan dengan kelompok plasebo karena jumlah sampel yang kecil.¹²

Pioglitazon

Schroeder *et al.* melakukan sebuah studi yang bertujuan untuk mengevaluasi keamanan dan efikasi pioglitazon sebagai terapi tambahan pada subjek melalui *taper* buprenorfin.¹⁶ Pioglitazon merupakan agonis *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) subtype gamma dan disetujui untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2.^{16, 18} Dosis pioglitazon yang digunakan ditingkatkan secara bertahap, mulai 15 mg, lalu 30 mg, kemudian 45 mg, tetapi tidak ditemukan adanya perubahan besar pada skor SOWS dan COWS. Pemberian pengobatan simtomatik lebih tinggi pada fase *post-taper* dibandingkan fase *pre-taper* dan lebih besar pada kelompok pioglitazon dibandingkan plasebo. Berdasarkan penelitian ini, terlihat tidak ada pengaruh pioglitazon dalam menangani gejala putus obat opioid pada masa *taper* buprenorfin. Hal ini kemungkinan disebabkan dosis 45 mg yang tidak cukup dalam menekan pelepasan sitokin proinflamasi di cairan serebrospinal atau plasma pada subjek ketergantungan opioid, atau efek pioglitazon dalam mengurangi putus obat pada penelitian sebelumnya dengan hewan uji mungkin tidak bisa digeneralisasi kepada manusia.¹⁶

Kombinasi obat

Dalam studi yang meneliti perbandingan efikasi antara lofeksidin/metadon dengan buprenorfin/nalokson, diketahui bahwa fase stabilisasi pada kelompok lofeksidin/metadon memiliki skor *Opioid Craving Scale* (OCS)

yang lebih rendah dan memiliki skor lebih tinggi pada *Single Dose Opiate Questionnaire* dibandingkan dengan kelompok buprenorfin/nalokson. Pada fase detoksifikasi, tidak terdapat perbedaan signifikan antarkelompok pada tingkat *craving*, proporsi sampel urin negatif, maupun tekanan darah sistolik atau diastolik. Namun pada fase ini, kelompok lofeksidin/metadon memiliki tingkat gejala putus obat yang lebih buruk dan detak jantung yang lebih tinggi dibandingkan kelompok buprenorfin/nalokson.¹⁰

Penggunaan obat simtomatik analgesik dan antispasmodik lebih tinggi pada kelompok metadon/lofeksidin, namun penggunaan hipnotik dan ansiolitik berjumlah sama pada kedua kelompok. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa buprenorfin/nalokson dapat menghasilkan detoksifikasi yang lebih lama, namun lebih nyaman jika dibandingkan dengan lofeksidin/metadon.¹⁰

Pengobatan simtomatik

Jumlah pengobatan simtomatik yang dikonsumsi merupakan faktor penting untuk mengontrol status keparahan pasien.¹⁴ Pilihan obat yang digunakan yang ditemukan dalam penelusuran artikel ini sangat bervariasi dan pemilihan obat yang diberikan juga disesuaikan dengan sindrom putus obat yang muncul selama terapi. Loperamid memiliki khasiat sebagai antimotilitas sehingga sering digunakan untuk menangani diare.^{15,33} Pasien yang mengalami mual dan muntah diberikan ondansetron yang merupakan obat antagonis reseptor 5HT₃, metoklopramid atau hidroksizin. Ibuprofen dan ketorolak merupakan pilihan untuk penanganan nyeri.^{10,14,33} Klonidin 0,1–0,4 mg/hari diberikan setelah pengukuran tekanan darah dilakukan, yang diindikasikan dengan sistol lebih dari 90 mmHg.³³

Obat yang menjadi pilihan untuk menangani ansietas adalah klonazepam, lorazepam, dan prometazin hidroklorida.^{10,33} Gangguan tidur dapat diatasi dengan pemberian zopiklon 7,5–

15 mg, fenazepam IM dengan dosis maksimal 10 mg per hari, dan zolpidem.^{10,14,25} Hiosin butilbromida untuk kram perut.¹⁰ Nafazolin 0,5% tetes hidung diberikan untuk indikasi hidung berair.¹⁴ Penggunaan klonidin 0,1 mg tiga kali sehari, trazodon 100 mg malam hari, dan klonazepam 0,5 mg tiga kali sehari dianggap sebagai dosis regimen yang aman dan efektif berdasarkan penelitian Bisaga *et al.* terkait manajemen putus obat opioid dan induksi naltrekson XR untuk *outpatient*.²⁴

Simpulan

Manajemen farmakologi untuk penyalahgunaan opioid dapat berupa kombinasi antara terapi substitusi utama dengan terapi simptomatik. Hal ini dapat memberikan hasil yang lebih baik sehingga dapat memaksimalkan terapi karena terjadi pengurangan tingkat putus obat, dengan memberikan pengobatan simptomatik membuat pasien lebih nyaman dalam transisi dan selama terapi. Pemilihan pemakaian terapi utama untuk sindrom putus obat opioid dapat dilakukan berdasarkan efek samping yang tidak ingin dihasilkan ataupun ketersediaan obat, sedangkan pemilihan terapi simptomatik dapat disesuaikan dengan gejala sindrom putus obat lain yang muncul selama pasien melakukan pengobatan. Naltrekson dipilih oleh penulis sebagai opsi yang baik dari pilihan terapi utama yang diberikan karena *outcome* terapi yang baik dan efek samping yang minimal, yang mana obat ini juga bisa dikombinasikan dengan terapi utama lain maupun terapi simptomatik. Meskipun sudah tersedia, menurut penulis obat ini belum secara luas digunakan di Indonesia, terutama dalam bentuk sediaan *extended-release*. Pemeriksaan tanda vital dan penilaian skor putus obat secara rutin perlu dilakukan oleh tenaga kesehatan baik sebelum ataupun selama pengobatan sehingga tujuan terapi bisa dicapai. Faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan terapi farmakologi sindrom putus obat opioid

selain dari jenis terapi farmakologi yang dipilih, terutama berasal dari keinginan pasien untuk menerima perawatan dan menghindari dari penyalahgunaan obat-obatan baik selama masa pengobatan maupun *post*-pengobatan.

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini tidak didanai dari pihak manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan antara penulis dalam penelusuran literatur ini maupun publikasi artikel.

Daftar Pustaka

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2018: Executive summary, conclusions and policy implications. Vienna: Division for Policy Analysis and Public Affairs United Nations Office on Drugs and Crime; 2018.
2. Badan Narkotika Nasional. Press release akhir tahun 2019. Jakarta: Badan Narkotika Nasional; 2019.
3. Darpo B, Pirner M, Longstreth J, Ferber G. Effect of lofexidine on cardiac repolarization during treatment of opioid withdrawal. *Drug and alcohol dependence*. 2019;205:107596. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107596
4. Anitescu M, Benzon HT, Wallace MS. Challenging cases and complication management in pain medicine. New York: Springer; 2018.
5. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):40–54. doi: 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00008
6. United States Drug Reinforcement Administration. Drug fact sheet. United

- States Drug Reinforcement Administration; 2020. Tersedia dari: <https://www.dea.gov/factsheets>
7. Kelly JF, Wakeman SE. Treating opioid addiction. Totowa: Humana Press; 2019.
 8. LaGrotta C, Thomas A. Benzodiazepines and other sedatives, hypnotics, and anxiolytics. *Absolute Addiction Psychiatr Rev.* 2020;March:139–51. doi: 10.1007/978-3-030-33404-8_9
 9. Dunn KE, Tompkins DA, Bigelow GE, Strain EC. Efficacy of tramadol extended-release for opioid withdrawal: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc Psychiatr.* 2017;74(9):885–93. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1838
 10. Law FD, Diaper AM, Melichar JK, Coulton S, Nutt DJ, Myles JS. Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals. *J Psychopharmacol.* 2017;31(8):1046–55. doi: 10.1177/0269881117711710
 11. Dunn KE, Saulsgiver KA, Miller ME, Nuzzo PA, Sigmon SC. Characterizing opioid withdrawal during double-blind buprenorphine detoxification. *Drug Alcohol Depend.* 2015;151:47–55. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.02.033
 12. Morabbi M-J, Razaghi E, Moazen-Zadeh E, Safi-Aghdam H, Zarrindast MR, Vousoghi N, et al. Pexacerfont as a CRF1 antagonist for the treatment of withdrawal symptoms in men with heroin/methamphetamine dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018;33(2):111–9. doi: 10.1097/YIC.0000000000000200
 13. Moeini M, Omidi A, Sehat M, Banafshe HR. The effects of oxytocin on withdrawal, craving and stress response in heroin-dependent patients: A randomized, double-blind clinical trial. *Eur Addict Res.* 2019;25(1):41–7. doi: 10.1159/000496194
 14. Krupitskii E, Ilyuk R, Mikhailov A, Kazankov K, Rybakova K, Skurat E, et al. A randomized controlled study of the efficacy of pregabalin in the treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neurosci Behav Physiol.* 2017;47(9):1094–101. doi: 10.1007/s11055-017-0517-9
 15. Cooper ZD, Johnson KW, Pavlicova M, Glass A, Vosburg SK, Sullivan MA, et al. The effects of ibudilast, a glial activation inhibitor, on opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent volunteers. *Addict Biol.* 2016;21(4):895–903. doi: 10.1111/adb.12261
 16. Schroeder JR, Phillips KA, Epstein DH, Jobes ML, Furnari MA, Kennedy AP, et al. Assessment of pioglitazone and proinflammatory cytokines during buprenorphine taper in patients with opioid use disorder. *Psychopharmacology.* 2018;235(10):2957–66. doi: 10.1007/s00213-018-4986-5
 17. World Health Organization and United Nations Office on Drugs and Crime. International standards for the treatment of drug use disorder. World Health Organization and United Nations Office on Drugs and Crime; 2020.
 18. Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
 19. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, Patrick ME, Badger GJ, Heil SH, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *J Am Med Assoc Psychiatr.* 2013;70(12):1347–54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2216
 20. Ahmadi J, Jahromi MS, Ghahremani D, London ED. Single high-dose buprenorphine for opioid craving during withdrawal. *Trials.* 2018;19(1):675. doi: 10.1186/s13063-018-3055-z
 21. Danilewitz M, McLean M. High-dose buprenorphine for treatment of high

- potency opioid use disorder. *Drug Alcohol Rev.* 2020;39(2):135–7. doi: 10.1111/dar.13017
22. Su MK, Lopez JH, Crossa A, Hoffman RS. Low dose intramuscular methadone for acute mild to moderate opioid withdrawal syndrome. *Am J Emerg Med.* 2018;36(11):1951–6. doi: 10.1016/j.ajem.2018.02.019
23. Mannelli P, Swartz M, Wu LT. Withdrawal severity and early response to treatment in the outpatient transition from opioid use to extended release naltrexone. *Am J Addict.* 2018;27(6):471–6. doi: 10.1111/ajad.12763
24. Bisaga A, Mannelli P, Yu M, Nangia N, Graham CE, Tompkins DA, et al. Outpatient transition to extended-release injectable naltrexone for patients with opioid use disorder: A phase 3 randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2018;187:171–8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.023
25. Gorodetzky CW, Walsh SL, Martin PR, Saxon AJ, Gullo KL, Biswas K. A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 2017;176:79–88. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.02.020
26. Guo S, Manning V, Yang Y, Koh PK, Chan E, de Souza NN, et al. Lofexidine versus diazepam for the treatment of opioid withdrawal syndrome: A double-blind randomized clinical trial in Singapore. *J Subst Abuse Treat.* 2018;91:1–11. doi: 10.1016/j.jsat.2018.04.012
27. Fishman M, Tirado C, Alam D, Gullo K, Clinch T, Gorodetzky CW. Safety and efficacy of lofexidine for medically managed opioid withdrawal: A randomized controlled clinical trial. *J Addict Med.* 2019;13(3):169–76. doi: 10.1097/ADM.0000000000000474
28. Hermes G, Hyman SM, Fogelman N, Kosten TR, Sinha R. Lofexidine in combination with oral naltrexone for opioid use disorder relapse prevention: A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Addict.* 2019;28(6):480–8. doi: 10.1111/ajad.12942
29. Lofwall MR, Babalonis S, Nuzzo PA, Elayi SC, Walsh SL. Opioid withdrawal suppression efficacy of oral dronabinol in opioid dependent humans. *Drug Alcohol Depend.* 2016;164:143–50. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.05.002
30. Bisaga A, Sullivan MA, Glass A, Mishlen K, Pavlicova M, Haney M, et al. The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. *Drug and alcohol dependence.* 2015;154:38–45. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.013
31. Vashchinkina E, Piippo O, Vekovischeva O, Krupitsky E, Ilyuk R, Neznanov N, et al. Addiction-related interactions of pregabalin with morphine in mice and humans: Reinforcing and inhibiting effects. *Addict Biol.* 2018;23(3):945–58. doi: 10.1111/adb.12538
32. Metz VE, Jones JD, Manubay J, Sullivan MA, Mogali S, Segoshi A, et al. Effects of ibudilast on the subjective, reinforcing, and analgesic effects of oxycodone in recently detoxified adults with opioid dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(9):1825–32. doi: 10.1038/npp.2017.70
33. Moghadam MF, Hashemian S-S, Pishjoo M, Ghasemi S, Hajebi A, Noroozi A. Inpatient opioid withdrawal management of street children and adolescents admitted to child and adolescent psychiatric ward: A preliminary case series. *Iran J Pediatr.* 2016;26(4):e5133. doi: 10.5812/ijp.5133