

## **Resiko Efek Samping Edema terhadap Penggunaan Amlodipin (CCBs) sebagai Antihipertensi: Kajian Literatur**

**Tiyas Putri Nugraheni<sup>1</sup>, Luthfi Hidayat<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, STIKES Muhammadiyah Wonosobo  
e-mail: [tiyasputri@gmail.com](mailto:tiyasputri@gmail.com)

### **Abstrak**

Amlodipin atau turunan garamnya berupa amlodipine besylate mempunyai nama kimia yaitu aminoethoxy methyl-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5- methoxycarbonyl-6-methyl 1,4 dihydropyridine benzene sulfonate, amlodipine memberikan efek farmakologis sebagai agen antihipertensi dengan mekanisme kerja Calcium Channel Blocker (CCB). Penggunaan amlodipine kadang-kadang dibatasi oleh efek sampingnya yang dapat menyebabkan edema perifer dan sakit kepala. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui resiko efek samping edema terhadap penggunaan amlodipine (CCBs) sebagai antihipertensi. Penelitian ini menggunakan metode review melalui database jurnal dengan kasus tentang penggunaan amlodipin pada pasien hipertensi yang menyebabkan edema. Penelitian dalam berbagai jurnal menyatakan bahwa penggunaan amlodipin akan mengalami edema tetapi tergantung berdasarkan dosis yang digunakan dan dapat menggunakan terapi kombinasi (tidak hanya dosis tunggal) sehingga lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dan meminimalisir efek samping yang mungkin terjadi. Berdasarkan hasil analisis yang dikumpulkan dari 15 jurnal, efek samping dari penggunaan amlodipin dosis tinggi yang potensial dan sering terjadi adalah edema perifer dan kebanyakan terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Edema perifer terjadi karena adanya akumulasi cairan dalam darah akibat dari hemodilusi yang terjadi pada dosis tinggi Amlodipin yang digunakan jangka panjang.

**Kata Kunci:** CCBs, Amlodipine, Efek Samping, Edema

### **Abstract**

Amlodipine or its salt derivative in the form of amlodipine besylate has a chemical name, namely aminoethoxy methyl-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5- methoxycarbonyl-6-methyl 1,4 dihydropyridine benzene sulfonate, amlodipine provides a pharmacological effect as an antihypertensive agent with a mechanism of action. Calcium Channel Blockers (CCBs). The use of amlodipine is sometimes limited by its side effects which can cause peripheral edema and headache. This study was conducted to determine the risk of side effects of edema on the use of amlodipine (CCBs) as an antihypertensive. This study uses a review method through a journal database with cases of the use of amlodipine in hypertensive patients that cause edema. Research in various journals states that the use of amlodipine will experience edema but it depends on the dose used and can use combination therapy (not just a single dose) so that it is more effective in lowering blood pressure and minimizing side effects that may occur. Based on the results of an analysis compiled from 15 journals, a potential and frequent side effect of high-dose amlodipine use is peripheral edema and occurs more frequently in women than in men. Peripheral edema occurs because of the accumulation of fluid in the blood as a result of hemodilution that occurs in high doses of Amlodipine used long-term.

**Keywords:** CCBs, Amlodipine, Side Effects, Edema

## **PENDAHULUAN**

Peningkatan tekanan darah adalah salah satu faktor risiko terpenting yang dapat terus berulang terhadap kardiovaskuler dan morbiditas serat mortalitas ginjal yang mendunia. Meskipun telah terjadi perbaikan dalam hal kesadaran, pengobatan, dan pengendalian hipertensi selama dekade terakhir di beberapa daerah yang berkorelasi dengan pengurangan hasil kardiovaskular yang merugikan, upaya lebih lanjut untuk memperpanjang kemajuan ini telah direkomendasikan. Pembaruan nasional dan internasional terhadap pedoman praktik klinis untuk pengelolaan hipertensi hampir secara universal dimulai dengan modifikasi gaya hidup, diikuti dengan terapi obat antihipertensi. Meskipun target tekanan darah yang paling tepat untuk sebagian besar orang terutama yang lebih tua, pasien tetap sangat kontroversial, sebagian besar pedoman amerika menyetujui lebih banyak pilihan untuk obat antihipertensi awal, dibandingkan dengan diuretik tradisional (Elliott & Bistrika, 2017).

Amlodipin atau turunan garamnya berupa amlodipine besylate mempunyai nama kimia yaitu aminoethoxy methyl-4-(2- chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5- methoxycarbonyl-6-methyl 1,4 dihydropyridine benzene sulfonate. Amlodipine memberikan efek farmakologis sebagai agen antihipertensi dengan mekanisme kerja Calcium Channel Blocker (CCB) (Alawiyah & Mutakin, 2017). Antagonis kanal kalsium (Calcium-channel Blockers) mencegah kalsium memasuki sel-sel jantung dan dinding pembuluh darah, mengakibatkan penurunan tekanan darah. CCBs juga sering digunakan untuk mengubah detak jantung, untuk mencegah vasospasme serebral, untuk mengelola migrain, pada penyakit Raynaud dan untuk mengurangi nyeri dada yang disebabkan oleh angina pektoris. Berbagai CCB termasuk diantaranya Diltiazem, Felodipin, Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nikardipin, Verapamil. ADR umum dari penghambat saluran kalsium meliputi: sakit kepala, sembelit, ruam, mual, muka memerah, edema (akumulasi cairan) dalam jaringan), mengantuk, tekanan darah rendah dan pusing (Sangam *et al.*, 2016).

Penggunaan amlodipine kadang-kadang dibatasi oleh efek sampingnya yang dapat menyebabkan edema perifer dan sakit kepala. Kekhawatiran tentang terjadinya efek samping ini mungkin mencegah dokter meresepkan amlodipine pada pasien yang memenuhi syarat meskipun terbukti manfaatnya. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap efek samping amlodipin yang dapat menyebabkan edema melalui review artikel atau jurnal.

### **Mekanisme Kerja Amlodipin (Calcium-channel Blockers) sebagai Antihipertensi serta Menyebabkan Efek Samping Edema**

Mekanisme kerja amlodipin sebagai antihipertensi yaitu dengan menghambat kanal kalsium sehingga menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah (Alawiyah & Mutakin, 2017). Edema merupakan suatu kondisi dimana cairan menumpuk pada interstitial, mekanisme terjadinya edema yaitu terjadi peningkatan tekanan hidrostatis kapiler (HP), penurunan tekanan onkotik plasma (POP), peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadinya obstruksi sistem limfatik. Ketidakseimbangan dalam tekanan hidrostatis dan osmotik koloid pada dinding kapiler sehingga menghasilkan filtrasi transkapiler yang melebihi aliran limfatik, edema yang terjadi karena terdapat perpindahan cairan dari kompartemen intravaskuler ke ekstrasvaskuler, pada saat perpindahan cairan terjadi karena terdapat tekanan hidrostatis oleh tonus pembuluh darah arteriol dan venula. Edema yang terjadi karena pemberian amlodipin (CCBs) yang disebabkan oleh peningkatan hidrostatis kapiler. CCB mempunyai sifat vasodilatasi yang lebih besar pada arteriol, sehingga pada saat terjadi peningkatan tekanan hidrostatis di prekapiler dan terjadi perpindahan cairan menuju kompartemen interstitial sehingga menyebabkan terjadinya edema (Shetty *et al.*, 2015).

### **Efek Samping Amlodipin (CCBs)**

Efek samping yang terjadi pada penggunaan amlodipin yang paling spesifik yaitu edema, namun terdapat beberapa efek samping juga yang dapat ditemukan dalam penggunaan amlodipin seperti mual, muntah, sakit perut, mulut kering, sembelit, hipertrofi gingiva, pusing, sakit kepala dan insomnia, palpitasi, kelainan EKG, nyeri dada, AV blok (*atrioventricular block*), reaksi fotosensitivitas, sering buang air kecil (Poliuria) dan terjadinya

peningkatan enzim di hati. Pasien yang mengalami edema pada saat menggunakan CCBs perlu penambahan terapi pengobatan yaitu diuretik (Thiazide) atau menggunakan ARB atau ACES. Kombinasi antara diuretik, CCB dan Arb paling banyak digunakan saat ini, jika hanya menggunakan CCBs sebaiknya perlu dilakukan monitoring (Sreeram Vandavasi Guru & Reddy, 2017).

### **Gambaran Klinis Edema yang disebabkan oleh Amlodipin (CCBs)**

Edema pergelangan kaki dapat dinilai dengan menggunakan penilaian klinis. Metode penilaian klinis dilakukan dengan menggunakan teknik yang diadaptasi yang dijelaskan untuk evaluasi edema dan definisi skoring telah diubah untuk mengidentifikasi kedalaman edema dan waktu pemulihan edema. Kedalaman lubang diperkirakan visual dan skor dicatat dan waktu pemulihan diberikan dalam hitungan detik seperti yang juga dijelaskan oleh Brodovicz et al. Penilaian diulang di tiga lokasi anatomi dijelaskan sebelumnya. Kedalaman lubang diperkirakan visual dan skor diberikan dengan 0 untuk tidak ada klinis edema, 1 untuk pitting ringan hingga kedalaman 2 mm tanpa distorsi yang terlihat dan peningkatan keparahan hingga 4 untuk lubang yang sangat dalam 8 mm dengan distorsi ekstremitas yang parah. Skor pitting edema dicatat sebagai skor total dari semua 3 poin. Edema yang dilaporkan pasien dicatat menggunakan standar dan kuesioner yang telah divalidasi. Itu termasuk lima pertanyaan untuk menilai keberadaan dan tingkat keparahan edema seperti yang dilaporkan oleh pasien, selama seminggu terakhir dengan skor tertinggi menunjukkan ketidaknyamanan maksimum. Efek samping dipantau di setiap kunjungan klinik. Para peneliti menentukan tingkat keparahan, kausalitas dan obat yang bertanggung jawab untuk efek samping. Setiap kejadian buruk dilaporkan dalam CRF dan semua efek samping yang serius dilaporkan ke komite etik dan CDDA (Galappaththy *et al.*, 2016).

Menurut Ravindra *et al* (2019) hubungan edema dengan terapi amlodipine, terutama sebagai efek samping terkait dosis, juga dapat dipahami dalam konteks hemodilusi yang disebabkan oleh obat. Seperti yang ditunjukkan dalam penelitian ini, efek hemodilusi terlihat bahkan pada konsentrasi obat yang rendah sebagai 1,39 ng/ml. Oleh karena itu, pada konsentrasi obat sekitar 10 kali lebih tinggi (biasanya ditemui pada pasien dengan HT pada terapi jangka panjang amlodipine), akumulasi cairan dalam darah akan menjadi jauh lebih tinggi. Tubuh akan berusaha menghilangkan akumulasi ini cairan melalui ekskresi ginjal. Setiap ketidakseimbangan dalam kinetika akumulasi dan ekskresi cairan akan menyebabkan edema perifer. Mekanisme lain yang mungkin hemodilusi yang menyebabkan penurunan intravaskuler tekanan onkotik karena peningkatan kepatuhan sistem vaskular dibandingkan dengan ruang ekstrasvaskuler, yang menyebabkan pergeseran cairan ke ruang ekstrasvaskuler, menyebabkan edema. Selain hemodilusi, amlodipine juga ditemukan untuk meningkatkan deformability RBC, yang dapat meningkatkan efek antihipertensinya.

### **METODOLOGI PENELITIAN**

Dalam studi *review artikel* ini, penulis menggunakan 15 jurnal terkait kasus resiko efek samping edema terhadap penggunaan amlodipin (CCBs) sebagai antihipertensi.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian yang dilakukan oleh Galappaththy *et al* tahun 2016 dengan metode double-blind randomized dengan pasien hipertensi yang tidak terkontrol, 146 pasien (amlodipine, n = 76 dan (S)-amlodipine, n = 70) yang telah menyelesaikan pengobatan selama 120 hari. Variabel demografi dan kepatuhan pengobatan sebanding pada kedua kelompok ini. Kejadian edema baru setelah pengacakan terjadi sebesar 31.4% pada kelompok uji dan 46.51% pada kelompok kontrol. Skor ini kemudian meningkat signifikan menjadi 98.57% pada kelompok uji dan 98.68% pada kelompok kontrol. Efek samping yang paling umum (AE) adalah pitting edema dan peningkatan frekuensi buang air kecil. Insiden semua AE selain edema serupa pada kedua kelompok. Dua AE serius terjadi tidak terkait dengan terapi. Parameter biokimia dan EKG pada kedua kelompok sebanding. Sehingga pada penelitian ini dikatakan bahwa amlodipin dapat menyebabkan edema yang kemudian dapat diminimalisir dengan menggunakan kombinasi terapi (tidak hanya dosis tunggal) sehingga

lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dan meminimalisir efek samping yang mungkin terjadi (Galappatthy *et al.*, 2016).

Menurut Ravindra *et al* (2019) berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa Amlodipine menyebabkan penurunan Hct dan viskositas darah, bersama dengan hemodilusi. Efek ini bertahan selama obat tetap dalam plasma. Edema akibat dosis kronis dijelaskan oleh efek di atas. Ada kemungkinan bahwa tindakan antihipertensi obat mungkin karena kombinasi vasodilatasi dan peningkatan sifat HR. Kemudian menurut Mohanakumar *et al* (2019) dalam penelitiannya terhadap 16 pasien post-menopause yang menyelesaikan 12 minggu pengobatan hipertensi dengan CCBs dosis tinggi disertai plasebo menunjukkan bahwa CCBs tidak secara langsung merusak fungsi limfatik. Namun, hasil menunjukkan bahwa penurunan fungsi limfatik menjadi predisposisi edema CCB, yang mungkin menjelaskan mengapa beberapa pasien mengalami edema selama perawatan.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Vukadinovic *et al* (2019) menggunakan meta analisis termasuk sampel acak, dan percobaan dengan plasebo menunjukan bahwa pasien mengalami efek samping obat berupa sakit kepala dan edema pada penggunaan amlodipin. Sebanyak 4069 pasien dengan amlodipine dan 3157 pasien dengan plasebo. Edema perifer dilaporkan pada 676 dari 4069 (16,6%) pasien dengan amlodipine dan 196 dari 3157 (6,2%) pasien pada plasebo. Selain itu penelitian dari Elliott dan Bistrika (2017) menunjukkan bahwa penggunaan amlodipine dengan 1730 subjek dilaporkan terjadi edema, kemerahan dan palpitasi yang signifikan terjadi terutama pada wanita. Mourad *et al* (2017) melakukan penelitian pada 454 pasien hipertensi tanpa komplikasi dengan 56% merupakan laki-laki dengan usia 55 tahun yang diamati dengan penggunaan perindopril, indapamide dan amlodipin. Dilaporkan terjadi efek samping edema pada beberapa kasus pada penggunaan amlodipine namun tergantung dari dosis yang digunakan.

Penelitian yang dilakukan (Khadka *et al.*, 2019) dengan menggunakan data cross sectional prospektif yang dilakukan pada pasien hipertensi yang menggunakan amlodipin yang dilakukan selama 7 bulan, pengumpulan data dilakukan menggunakan kuesioner dengan data semi terstruktur, tujuan utama penelitian ini untuk menentukan prevalensi edema pada amlodipin pada pasien Rumah Sakit. Data dikumpulkan dan diolah dengan SPSS Versi 22 dan dianalisis menggunakan uji chi-kuadrat untuk melihat hubungan antara faktor-faktor penting yang terkait dengan edema dan dilihat nilai P berdasarkan interval tingkat kepercayaan 95% serta kesalahan 5%. Pada penelitian ini variabel dependen yaitu edema, sedangkan untuk variabel independen yaitu usia, gender, komorbiditas, penggunaan ACEI/ARB secara bersamaan, dosis, jenis dan durasi amlodipin. Hasil penelitian didapatkan bahwa sebagian besar pasien menunjukan bahwa terjadi peningkatan durasi penggunaan CCB terjadi pada bulan ke-6 peningkatan insiden edema pada penggunaan amlodipin.

Penelitian yang dilakukan (Sreeram Vandavasi Guru & Reddy, 2017) menunjukan bahwa penyebab edema pada kasus ini yaitu karena amlodipine, sehingga perlu pemantauan pasien secara ketat selama penggunaan amlodipine. Edema yang disebabkan karena penggunaan amlodipine dengan tingkat kejadian 1.8-10% dosis yang digunakan 2,5-10 mg/hari perlu pemantauan dan digunakan dengan hati-hati terutama pada saat memberikan golongan CCB (amlodipine). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Sangam *et al* (2016) untuk mengevaluasi onset dari CCBs dalam menyebabkan Peripheral Edema (PE) setelah diminum dengan jeda waktu, metode penelitian dilakukan dengan sebuah studi percontohan prospektif dan retrospektif dilakukan di pusat perawatan tersier dan pasien yang menjalani terapi CCB yang telah mengalami edema perifer terdaftar. Penilaian edema perifer dengan menggunakan metode skala WHO, 20 subjek probable atau 43.48% dan 7 subjek possible atau 15.22% dan menggunakan metode ADR Severity 2 subjek di level 1 (4.35%), 10 subjek di level 2 dan 3 (21.74%) serta 5 subjek di level severity 4 (10.87%).

Penelitian yang dilakukan oleh (Shetty *et al.*, 2015) juga mengatakan bahwa amlodipine merupakan obat dengan kerja panjang (*long acting*) tetapi juga mempunyai kelemahan yaitu terjadinya edema dan penggunaan ACE Inhibitor bersamaan dengan DHP dan CCB dapat mengurangi edema pada kaki. Kemudian, berdasarkan penelitian yang

dilakukan oleh Vukadinović *et al* (2019) dengan meta analisis dengan uji coba plasebo terkontrol edema dan sakit kepala pada penggunaan amlodipine, tingkat penyesuaian plasebo (%) ditentukan sebagai berikut :  $(SE \text{ amlodipine } \% - SE \text{ placebo } \%) / (SE \text{ amlodipine } \%)$ . Pada hasil penelitian didapatkan dari data responden sebanyak 7.226 dari 22 percobaan yang dianalisis sebagian besar ujicoba durasi tindak lanjut sebanding yang berlangsung selama 8 minggu, pasien yang menggunakan amlodipine menunjukkan peningkatan risiko edema perifer. Dalam hal ini penelitian yang dilakukan oleh (Handayani & Rusli, 2015) Penelitian bersifat deskriptif, pengambilan data dilakukan secara prospektif pada pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Data diambil melalui rekam medik, wawancara dan pemberian kuesioner dari data tersebut selanjutnya dianalisis karakteristik pasien hasil penelitian terdapat efek samping nyeri dan pembengkakan pada sendi tangan atau kaki pada penggunaan amlodipin terjadi karena efek vasodilatasi antagonis kalsium dihidropiridin.

Penelitian dari Sanghavi *et al* (2017) dan Singh *et al* (2018) menyatakan bahwa efek samping yang paling sering terjadi dengan terapi amlodipine meliputi: palpitasi, kemerahan, edema pergelangan kaki, hipotensi, sakit kepala dan mual. Edema PadaPI adalah efek samping yang umum penghambat saluran kalsium (Amlodipine, Nifedipine, Diltiazem, Felodipine, Isradipine). Kami melaporkan pasien yang mengembangkan edema pedal tipe pitting setelah menggunakan amlodipine untuk terapi hipertensi, kemudian Karle & Krvavac (2020) juga menyebutkan bahwa CCB menyebabkan edema perifer karena untuk vasodilatasi pra-kapiler. CCBs dosis tinggi dapat menyebabkan vasodilatasi kapiler paru yang mengakibatkan efusi dan NCPE. Pengobatan NCPE membutuhkan pemantauan ketat keseimbangan cairan dengan diuresis lembut untuk memastikan stabilitas hemodinamik dan oksigenasi. Dalam beberapa kasus, ventilasi non-invasif atau mekanis mungkin diperlukan

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa efek samping dari penggunaan amlodipin dosis tinggi yang potensial dan sering terjadi adalah edema perifer dan kebanyakan terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Edema perifer terjadi karena adanya akumulasi cairan dalam darah akibat dari hemodilusi yang terjadi pada dosis tinggi Amlodipin yang digunakan jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alawiyah, A., & Mutakin. (2017). Analisis Amlodipin Dalam Plasma Darah Dan Sediaan Farmasi. *Farmaka*, 15(3), 123–132.
- Eliott., J. W., & Bistrika, E., A. (2017). Perindopril Arginine and Amlodipine Besylate for Hypertension: A Safety Evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1397129>.
- Galappatthy, P., Waniganayake, Y. C., Sabeer, M. I. M., Wijethunga, T. J., Galappatthy, G. K. S., & Ekanayaka, R. A. I. (2016). Leg edema with (S)-amlodipine vs conventional amlodipine given in triple therapy for hypertension: A randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0350-z>
- Handayani, D. S., & Rusli, R. (2015). Analisis Karakteristik dan Kejadian Drug Related Problems pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Temindung Samarinda. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(2), 75–81. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i2.20>
- Karle, R., S., T., P., E., & Krvavac., A. (2020). Amlodipine Overdose: An Uncommon Etiology Of Non-Cardiogenic Pulmonary Edema. *Med Student/Res Case Rep Postr*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.907>
- Khadka, S., Joshi, R., Shrestha, D. B., Shah, D., Bhandari, N., Maharjan, M., & Sthapit, S. (2019). Amlodipine-Induced Pedal Edema and Its Relation to Other Variables in Patients at a Tertiary Level Hospital of Kathmandu, Nepal. *Journal of Pharmacy Technology*, 35(2), 51–55. <https://doi.org/10.1177/8755122518809005>
- Mohanakumar, S., Telinius, N., Kelly, B., Hjortdal, V. (2019). Reduced Lymphatic Function Predisposes to Calcium Channel Blocker Edema: A Randomized Placebo-Controlled

- Clinical Trial. *LYMPHATIC RESEARCH AND BIOLOGY*. 0 (0).  
<https://doi.org/10.1089/lrb.2019.0028>.
- Mourad, J., J., Amodeo, C., Champvallins, M., D., Vilatte R., B., Asmar., R. (2019). Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Hypertension*. 35 (1): 1-15.
- Ravindra, R., R., Arunkumar, S., Puniyani, R., R., Padgaonkar, K., Vadivelu, R., Sharma, R., Panicker, G., Lokhandwala, Y. (2019). Amlodipine alters hemorheological parameters: Increased efficacy at the cost of edema?. *Indian Heart Journal* 71: 32-38.
- Sangam, K., Devireddy, P., Konuru, V. (2016). Calcium Channel Blockers Induced Peripheral Edema. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 7 (6): 290-293.
- Sanghavi, K., Someshwari, M., Rajanandh. M., G., Seenivasan, P. (2017). Amlodipine Induced Severe Pedal Edema: A Case Report from a Tertiary Care Hospital. *Journal of Pharmacovigilance*. 5 (5). <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000243>.
- Shetty, K. K., Ranjan, S. K., G.S.1, N., P., R. R., Vidhya, & Nayak. (2015). Calcium channel blockers induced pedal edema; mechanism and treatment options. *International Journal of Sciences & Applied Research*, 2(12), 27–33. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/305351022\\_Calcium\\_channel\\_blockers\\_induced\\_pedal\\_edema\\_mechanism\\_and\\_treatment\\_options\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/305351022_Calcium_channel_blockers_induced_pedal_edema_mechanism_and_treatment_options_Review).
- Singh, J., Singh, M., Singh, K., Puri, A., Kumar, K. (2018). A Prospective clinical study to determine whether cilnidipine a dual L/N-type CCB drug therapy can produce resolution of amlodipine induced edema while maintaining adequate control of blood pressure. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 6 (9): 96-99. <https://doi.org/10.21276/jamdsr>.
- Sreeram Vandavasi Guru, A. L., & Reddy, P. G. (2017). A Case Series On Amlodipine Induced Edema. 7(07), 2–9.
- Vukadinović, D., Scholz, S. S., Messerli, F. H., Weber, M. A., Williams, B., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2019). Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: A meta-Analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Hypertension*, 37(10), 2093–2103. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002145>