

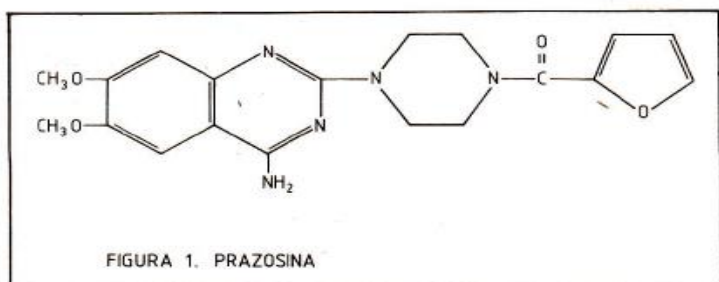
ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Prazosina (Prz.) es un derivado isoquinolínico (1-(4-amino-6, 7 demetoxi-2-quinazolina)-4-(2 furoil)-piperazina). (Fig. 1),



en uso en los Estados Unidos desde 1976, como agente hipotensor (1) en la hipertensión arterial leve a moderada y disponible desde 1983 en nuestro país.

Algunas consideraciones hacen de Prz. una droga con características propias en el tratamiento de la hipertensión. Pese a poseer propiedades vasodilatadoras, no produce cambios significativos en la frecuencia o en el débito cardíaco como suelen producir vasodilatadores directos, como hidralazina y minoxidil (2, 3).

Pese a ser un agente antiadrenérgico, no tiene un efecto central marcado ni altera la función sexual ni produce hipotensión ortostática, como lo hacen clonidina y metildopa (4, 5). Prazosina, a diferencia de betabloqueadores, no parece disminuir el débito cardíaco, no eleva la resistencia periférica ni produce hiperlipidemia (6, 7). Este artículo pretende reactualizar algunos aspectos de la farmacología clínica de esta droga.

MECANISMO DE ACCION

Inicialmente se planteó que la acción vasodilatadora de Prz. podría explicarse por un efecto directo sobre la pared de los vasos. Algunos hechos hacían atractiva es-

ta hipótesis: Prz. inhibe la enzima fosfodiesterasa, tal como teofilina e hidralazina (11).

Prz. puede inhibir la dopamina hidroxilasa (12), reduciendo así la síntesis de noradrenalina. Por otra parte, la estructura de Prz. es similar a la adenosina y adenosin monofosfato, ambos vasodilatadores demostrados (1).

Sin embargo, las concentraciones con que se consiguen estas acciones *in vitro* son 20 a 40 veces mayores que las usadas con eficacia terapéutica *in vivo* (11). Estudios posteriores revelaron que la indemnidad del sistema simpático es indispensable para la acción de la droga. Bloqueadores ganglionares como el hexametonio o bloqueadores alfa adrenérgicos no selectivos como fentolamina impiden el efecto vasodilatador de prazosina (13). Prazosina antagoniza el efecto vasoconstrictor de noradrenalina (13) y adrenalina (14), pero no impide el efecto vasodilatador de drogas que actúan por otros mecanismos, como captopril (14). Sin embargo, a diferencia de fentolamina, no es capaz de proteger a los alfa adreno-receptores de la inhibición por el agente bloqueador alfa no selectivo fenoxibenzamina (8, 15).

Estas evidencias y otros estudios (16) permiten sostener en la actualidad que el efecto hipotensor de prazosina se debe a su acción bloqueadora competitiva selectiva sobre los receptores alfa 1 adrenérgicos. Los receptores alfa 1 adrenérgicos, ubicados tanto en territorios de resistencia como de capacitancia, producen vasoconstricción al ser estimulados por sus agonistas fisiológicos. El efecto vasodilatador de prazosina afecta tanto los sistemas arteriales como los venosos.

Prazosina, a diferencia de fentolamina, no afecta los receptores alfa 2 adrenérgicos pre y post-sinápticos. Los receptores alfa 2 presinápticos son particularmente importantes, puesto que modulan la libe-

* Departamento de Medicina Interna.
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ración de noradrenalina desde los terminales nerviosos en la sinapsis simpática (17, 18); la estimulación de estos receptores por un agonista fisiológico como la noradrenalina provoca una inhibición de dicha liberación, estableciéndose un mecanismo de retroalimentación negativo (Fig. 2). Algunas de las diferencias entre los efectos terapéuticos y adversos de bloqueadores alfa no selectivos, como fentolamina, y alfa selectivos, como prazosina, han sido atribuidas a esta diferente acción bloqueadora (19, 20). Al dejar prazosina indemnes los receptores presinápticos, se mantienen los mecanismos de autorregulación de la secreción de noradrenalina y se evitan cambios excesivos en la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, frecuencia y débito cardíaco (10).

Aunque los mecanismos de acción expuestos parecen razonables y atrayentes, existen en la actualidad evidencias contradictorias. Los vasodilatadores directos, como hidralazina y minoxidil, también dejan los receptores presinápticos funcionando y, sin embargo, suelen desencadenar

taquicardia y cambios considerables en el débito cardíaco (3, 21, 22). Por otra parte, las experiencias que señalaban que los bloqueadores adrenérgicos no selectivos tendían a producir más taquicardia y mayor secreción de catecolaminas que prazosina (23, 24), no siempre han sido reproducidas. Trabajos recientes no demuestran, por ejemplo, mayores diferencias en la respuesta hemodinámica al uso crónico de fenoxibenzamina o prazosina (25). Otra hipótesis señalada es la de que, al reducir prazosina paralelamente, tanto la resistencia arterial como venosa, los cambios en la presión de aurícula derecha son menores y, por consiguiente, hay pocas alteraciones en la frecuencia o en el débito cardíaco (2, 9). Esta acción contrasta con la de vasodilatadores arteriales exclusivos, como diazoxide o hidralazina, con los cuales hay un incremento en la presión de la aurícula derecha (21), y semeja a la respuesta obtenida con otros agentes modificadores del tono arterial y venosos, como nitroprusiato (26), verapamil (27) y nitroglicerina (28).

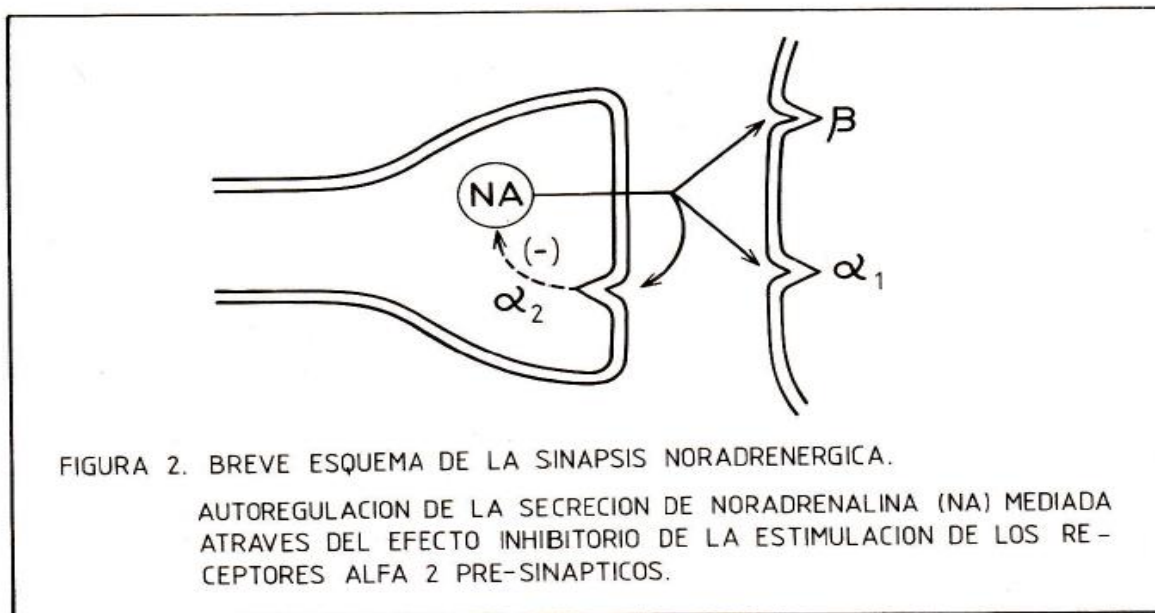


FIGURA 2. BREVE ESQUEMA DE LA SINAPSIS NORADRENERGICA.

AUTOREGULACION DE LA SECRECION DE NORADRENALINA (NA) MEDIADA ATRAVES DEL EFECTO INHIBITORIO DE LA ESTIMULACION DE LOS RECEPTORES ALFA 2 PRE-SINAPTICOS.

FARMACOCINETICA

Prazosina posee una cinética de eliminación lineal, con una vida media aproximada de 2.5 horas (29). Sin embargo, su efecto terapéutico se mantiene más allá de este plazo y la droga puede ser administrada cada ocho o doce horas (8). Aproximadamente un 97 por ciento de la droga circula unida a proteínas plasmáticas, tanto albúminas como alfa 1 glicoproteínas (30, 31). Este alto porcentaje de unión plantea posibles interacciones con otras drogas a través de desplazamiento de la unión droga-proteína; sin embargo, esto no ha sido demostrado para fármacos "desplazadores", como fenitoína, fenobarbital y dicumarol (29). No se conocen las consecuencias de enfermedades que aumentan las alfa 1 glicoproteínas plasmáticas, como infarto del miocardio y enfermedades inflamatorias de intestino delgado sobre la tasa de prazosina libre (32). Hay evidencias que, en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal, aumentan los niveles séricos de la droga libre por disminución de proteínas transportadoras (31). Prazosina es metabolizada en gran parte por el hígado, y no más del seis por ciento de la droga se recupera inalterada en la orina. Una importante proporción es removida por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica determinando una baja biodisponibilidad de la droga (33, 34). Ello plantea una probable variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos alcanzados con la misma dosis oral de prazosina y ello hace que estos niveles sean muy dependientes de los cambios del flujo hepático (29).

De este modo, sus niveles plasmáticos aumentan considerablemente en la insuficiencia cardíaca congestiva, por modificaciones en el clearance y posibles aumentos en la biodisponibilidad (35). Curiosamente, se han descrito aumentos importantes en los niveles séricos de prazosina en pa-

cientes con insuficiencia renal (36), lo que no guarda relación con la escasa contribución renal al clearance total del medicamento. Aunque no existe una explicación satisfactoria para este fenómeno, es teóricamente posible que el parénquima renal también contribuya al metabolismo de la droga. Dentro de ciertos rangos, existe una relación significativa entre los niveles plasmáticos de prazosina y su efecto terapéutico (34, 37). Sin embargo, dado que el margen terapéutico de la droga es muy amplio, y como las cifras tensionales constituyen un elemento objetivo de control, no se ve la necesidad clínica de determinar sus niveles plasmáticos.

USO CLINICO

Prazosina en la Hipertensión Arterial

El uso habitual de Prz. es como un agente hipotensor. La respuesta es, en general, marcada: caída brusca de la presión arterial sistólica y diastólica con aumento de las catecolaminas, renina y aldosterona circulantes y la frecuencia cardíaca (20, 28, 39). Estos cambios constituyen el efecto adverso más serio; sin embargo, son transitorios y existe una tendencia paulatina a la recuperación de las cifras tensionales iniciales y normalización de los parámetros endocrinos (38, 39).

Por esto, se planteó la existencia de tolerancia al efecto hipotensor de la droga, semejante a la tolerancia descrita a los efectos hemodinámicos del medicamento en la insuficiencia cardíaca (40, 41). En la actualidad se considera que no existen pruebas suficientes de pérdida de su eficacia antihipertensiva (10) y en la mayoría de los pacientes, el efecto hipotensor estable y definitivo se presenta después de la primera semana de administración y es persistente (8, 38, 39). Este efecto hipotensor tardío tiene como características

peculiares, la mantención de catecolaminas plasmáticas dentro de límites normales, la discreta o nula modificación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la ausencia de taquicardia reactiva y la escasa modificación del débito cardíaco y flujo sanguíneo renal (9, 10, 13). Aunque algunos trabajos sugerían que la respuesta hipotensora podía correlacionarse con los niveles de renina plasmática (58), catecolaminas circulantes (14) o volumen plasmático (59), no existen en realidad parámetros que permitan predecir la eficacia de la droga en un caso individual (42). Una escasa respuesta hipotensora a las primeras dosis de la droga no debe considerarse como signo de fracaso.

Distintos estudios sugieren que Prz. es efectiva en un 30 a 60 por ciento de los casos de hipertensiones leves a moderadas (8, 43, 44). Estos porcentajes no son peores ni mejores que los descritos para drogas como las tiazidas, los beta bloqueadores, la hidralazina, la clonidina y debrisoquina (24, 42, 44, 45, 46, 47). Sin embargo, Prz. debe ser considerada como un hipotensor más bien suave y con eficacia similar a la de los diuréticos y propranolol (5, 43).

Las características distintivas de la respuesta hemodinámica a Prz. han llevado a replantear los esquemas terapéuticos de la hipertensión arterial leve a moderada. Si los diuréticos tiazídicos promueven efectos indeseados considerables, tales como hiperuricemia, hiperglicemia, alteraciones del débito cardíaco y flujo renal (48, 49), trastornos en los electrolitos (50, 51) y cambios en los lípidos séricos, teóricamente inconvenientes (52, 53), podría emplearse en primera instancia un medicamento como Prz., libre de estos inconvenientes. Los bloqueadores beta, por su parte, también presentan efectos adversos: aumento de la resistencia periférica, disminución del débito cardíaco y flujo perifé-

rico (54) y cambios en los lípidos séricos (7, 55, 56). Prazosina ha sido empleada como droga única en la hipertensión arterial (44, 57) y su eficacia ha sido comparable a los diuréticos tiazídicos y beta bloqueadores administrados separadamente, encontrándose un 50 por ciento de respuestas satisfactorias en hipertensos leves o moderados (57). Algunos estudios sugieren que Prz. puede reemplazar efectivamente al diurético o al betabloqueador si éstos fracasan (44), más que constituir un medicamento de adición. Aunque en un porcentaje de casos la respuesta hipotensora puede atenuarse o perderse en el tiempo, el aumento de la dosis o la adición de diuréticos generalmente soluciona el problema (60). En esta tolerancia tardía a la droga influye en algunos casos un aumento de la volemia (57).

La indicación más frecuente de Prz. es, sin embargo, la de droga de "segunda etapa" como alternativa al bloqueador beta (8, 45) o la de droga de "tercera etapa", como alternativa a clonidina, metildopa o hidralazina (8, 43, 61). En estas circunstancias, tiene un efecto aditivo razonablemente demostrado, sin los efectos adversos de drogas como clonidina y metildopa (alteración de sistema nervioso central o disfunción sexual) (62, 63). Tampoco tiene las consecuencias hemodinámicas inconvenientes de los vasodilatadores directos (2, 3, 64).

Prazosina ha sido incluida también en el tratamiento con múltiples drogas en la hipertensión grave; allí alcanza un efecto favorable en cerca del 70 por ciento de los casos (43). Parece tener efecto aditivo en combinaciones con clonidina (113), metildopa (114) e hidralazina (115). Prazosina parece ser efectiva en hipertensos con insuficiencia renal (43, 65) y ha sido empleada con buena respuesta en pacientes con feocromocitoma (66), aunque en estos casos los bloqueadores alfa adrenérgicos no

selectivos, como la fentolamina, son superiores (8). Ultimamente se ha propuesto el tratamiento antihipertensivo con drogas que bloquean simultáneamente receptores alfa y beta adrenérgicos en hipertensos moderados (61, 67, 68).

Labetalol, un bloqueador alfa y beta no selectivo, ha sido más eficaz que los bloqueadores beta solos en la hipertensión moderada (69), pero se asocia ocasionalmente a efectos adversos, como congestión nasal, imposibilidad de eyacular e impotencia sexual (70). Un estudio reciente sugiere agregar Prz. al tratamiento original con un beta bloqueador, cuando éste no basta. Así se obtienen respuestas terapéuticas comparables a las de labetalol, pero sin los efectos laterales sobre la actividad sexual propios del bloqueo alfa no siempre selectivo de este último (69).

Prazosina y Lípidos Séricos

La terapia hipotensora ha reducido la incidencia de enfermedades cerebro vasculares y de insuficiencia ventricular izquierda en hipertensos bien controlados (71, 72); sin embargo, la mayoría de los estudios ha demostrado que ella sólo produce cambios menores en la incidencia de infartos miocárdicos fatales (73, 74), o bien no existe diferencia significativa con respecto a grupos controles (75).

Incluso otros estudios han demostrado una mayor incidencia de infarto de miocardio en pacientes hipertensos tratados que en pacientes tratados con placebo (76). No existe explicación clara para este distinto comportamiento. Es posible que en la patogénesis de la arterioesclerosis coronaria, el carácter multifactorial sea más neto que en las complicaciones (como insuficiencia ventricular izquierda), donde la hipertensión arterial puede jugar un rol directo. Se ha sugerido que el efecto positivo de muchas drogas hipotensoras en el

control del factor de riesgo hipertensión arterial podría ser anulado por un efecto teóricamente inconveniente de las mismas drogas sobre los lípidos séricos, otro factor de riesgo. Los diuréticos tiazídicos, por ejemplo, elevan el colesterol y los triglicéridos séricos (52). Esta hipercolesterolemia se asocia a un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (53), el que se correlaciona directamente con el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (77). Algunos estudios han llegado a sugerir que la terapia diurética puede alterar negativamente las expectativas de vida en hipertensos moderados en comparación con grupos controles. El "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT) (73) reveló una mayor mortalidad coronaria y total en hipertensos con electrocardiograma alterado tratados con diuréticos al compararlos con los que no usaron estas drogas. Los beta bloqueadores también producen cambios potencialmente adversos en los lípidos séricos: elevan los triglicéridos y reducen las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (55, 56); esto se correlaciona inversamente con el riesgo de enfermedad coronaria (79).

Prazosina, por el contrario, dada como droga única, es capaz de reducir significativamente la colesterolemia y la trigliceridemia, aumentar la fracción HDL colesterol y la relación HDL Col/Col total (55, 80, 81). Usada como complemento de la terapia diurética o de los betabloqueadores, los resultados son más discutibles. Mientras algunos estudios no demuestran cambios en los lípidos séricos con respecto a los valores preexistentes cuando se usan diuréticos o betabloqueadores (56, 82), otros sugieren cambios positivos en la misma línea de los producidos por la droga sola (83, 84).

No se saben los mecanismos a través de los cuales la Prz. modifica los niveles de lípidos plasmáticos. El efecto de los beta-

bloqueadores sobre los lípidos es prácticamente el reverso del de Prz.; ello sugiere que los receptores adrenérgicos tienen en esto alguna importancia (80). Los agonistas beta son capaces de activar la lipólisis (adipocitos humanos aislados); en cambio, los alfa agonistas la disminuyen (85). Este efecto, sin embargo, parece más bien mediado por los agonistas alfa 2, puesto que es bloqueado por el antagonista alfa 2 específico yohimbina.

Otros estudios sugieren que el efecto reductor de triglicéridos de Prz. dependería de una menor secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En esta acción sería primordial un menor aporte de ácidos grasos libres al hígado mediado por la droga (86). Tal vez estos cambios en el pool de triglicéridos afecten secundariamente a la fracción HDL colesterol circulante, cuya producción depende en parte del catabolismo de las VLDL (80).

Prazosina en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Varios vasodilatadores se usan hoy con buen resultado en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (87, 88): nitritos (89), nitroprusiato (90), hidralazina (91) y captopril (92).

La Prz. es un vasodilatador arterial y venoso, reductor de pre y post carga; su efecto mantenido permite usarlo en dos a tres dosis diarias (8). Carece de efectos adversos graves y, comparado con otros vasodilatadores, aparece como una droga relativamente benigna, por lo que se ha usado también en ICC (93, 94, 95, 96). Las primeras dosis bajan significativamente la presión arterial sistólica y diastólica, la presión de llene ventricular izquierdo y la resistencia periférica. A su vez, elevan el índice cardíaco, sin modificar la frecuencia (96, 99, 100). Esta mejoría de la función ventricular izquierda reduce la pre-

sión de enclavamiento y produce mejoría sintomática. Disminuye también el doble producto presión x pulso; esto sugiere que la mejoría ventricular ocurre sin aumento del consumo de oxígeno miocárdico (95, 112).

Tiende a producir hipotensión arterial, aunque éste es un fenómeno discreto y, en general, no es motivo de suspensión de la droga (11). No modifica importantemente el eje renina-angiotensina-aldosterona. Esta respuesta favorable es mayor en pacientes muy limitados (capacidad funcional IV), que en pacientes con disnea de medianos a grandes esfuerzos, donde el efecto de la droga parece ser menor o manifestarse con el ejercicio (94, 95, 111, 112). No se conocen parámetros que permitan predecir la respuesta a Prz. en ICC (111, 113). Su efecto terapéutico puede asociarse a un alza de la actividad de renina circulante (106), pero esto tampoco constituye un elemento útil de pronóstico.

En algunos pacientes se observa una atenuación de los efectos iniciales, incluso con regresión a valores pretratamiento (97). Esta tolerancia, si bien también existe para hidralazina (101) y captopril (102) en ICC, parece ser mayor con Prz. (98, 103).

Pero esto parece discutible (104): la mayoría de los estudios con doble ciego y uso de placebos señalan que existe una buena respuesta sintomática y hemodinámica mantenida a Prz. en ICC (94, 105, 106, 107), sólo que ésta no es tan intensa como la observada tras las primeras dosis. Los pacientes con tolerancia precoz recuperan la respuesta inicial espontáneamente, aumentando las dosis o suspendiendo y readministrando Prz. tras leve lapso (108).

En 1982, Colucci (10) encontró que algunos o todos los efectos iniciales, sintomáticos o hemodinámicos, persistían a largo plazo. Evidencias posteriores (110, 111), con una sola excepción (109), lo

confirman y plantean el uso crónico de Prz. en ICC.

Los efectos, usada prolongadamente, son comparables al de nitritos, hidralazina y captopril; sin embargo, trabajos recientes (110) sugieren que el captopril pueda ser más eficaz, especialmente en pacientes coronarios (114), por conseguir sus efectos hemodinámicos con un menor costo metabólico ventricular. De hecho, el captopril es el único medicamento aprobado en USA para el tratamiento de la ICC que no responde a digital y diuréticos (115).

Otros Usos

Prazosina ha sido usada en cuadros de espasmo arterial, tales como, Enfermedad de Raynaud (116, 117), Enfermedad de Buerger (118) y angina de Prinzmetal (119, 120). Aunque los resultados preliminares han sido atractivos, en el único estudio prospectivo, doble ciego-placebo controlado, Prz. no fue mejor que el placebo en el control de la angina de Prinzmetal (120). Queda por saber el verdadero rol de esta droga en los cuadros de espasmo arterial y su comparación con los bloqueadores de los canales del calcio, otras drogas que han sido empleadas con resultados alentadores (121, 122), en enfermedades similares.

Prazosina, al igual que propranolol, disminuye la presión venosa portal en cirróticos con hipertensión portal y várices esofágicas (123, 124). Aunque algunos estudios sugieren una menor incidencia de hemorragia por várices en cirróticos tratados crónicamente con propranolol (125), resta por evaluar el verdadero rol del propranolol y, eventualmente, de Prz. en la prevención de esta complicación.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Prazosina es una droga que se tolera bien, que tiene baja incidencia de efectos indeseados. Comparada con simpaticolíticos, vasodilatadores directos, agonistas alfa 2 y bloqueadores adrenérgicos no selectivos, prazosina parece tener ventajas significativas. En relación a diuréticos y bloqueadores beta, drogas con las cuales prazosina debiera compararse, sus efectos adversos no parecen en ningún caso ser peores (8, 10, 43). El efecto adverso más temible de prazosina es el llamado "fenómeno de primera dosis". Este se caracteriza por una hipotensión postural de aparición brusca, acompañada de taquicardia y palpitaciones y seguida frecuentemente de bradicardia y síncope (61, 126).

Aunque este fenómeno se ha descrito en el 38 por ciento de los pacientes que reciben la primera dosis de prazosina (61), cifras que varían entre 1 al 16 por ciento parecen ser más reales (37, 126).

No se conoce el mecanismo de esta hipotensión inicial, aunque se sabe que su incidencia y magnitud dependen directamente de la cuantía de la primera dosis (127), del uso concomitante de diuréticos (128), y de la administración de beta bloqueadores en forma conjunta. (129). Este "fenómeno de la primera dosis" se atenúa hacia el cuarto día de uso de la droga (37), y evidencias recientes lo relacionan a una excesiva sensibilidad inicial de receptores alfa 1 a prazosina, que desaparece con las dosis sucesivas (126). La tolerancia precoz a prazosina dependería, entonces, de un fenómeno de desensibilización paulatina de receptores a la droga más que de factores farmacocinéticos o de distribución de volemia (60). Este ortostatismo inicial no constituye un motivo de suspensión y se previene administrando dosis iniciales bajas de la droga (0.5 a 1 mg.), manteniendo al paciente en decúbi-

to dorsal y evitando dosis altas de diuréticos o hipotensores concomitantes.

Otros efectos adversos incluyen somnolencia, cefalea, náuseas, sequedad bucal y retención de líquidos (8). Pese a que prazosina no modifica el débito cardíaco ni flujo coronario, se ha descrito agravación de cuadros anginosos pre-existentes en coronarios que inician tratamiento con la droga (43).

Prazosina ocasionalmente ha producido artralgias y alergia cutánea, y se discute si es que puede inducir la formación de anticuerpos antinucleares (8). No se ha descrito un verdadero síndrome de lupus por prazosina.

Pese a que prazosina es un agente antiadrenérgico, no produce los fenómenos de disfunción sexual tan característicos de éstos (25, 62). En efecto, la impotencia sexual parece ser una complicación poco frecuente y, en todo caso, de menor incidencia que la producida por drogas como clonidina, metildopa (63), fenoxibenzamina y labetalol (70). Dado que los receptores adrenérgicos que predominan en los vasos de los cuerpos cavernosos y en los ductos deferentes son los alfa 1, resulta difícil explicar este diferente comportamiento (8).

Ultimamente han aparecido estudios que contradicen esta relativa benignidad de prazosina con respecto a otros hipotensores. La droga ha producido priapismo, especialmente en pacientes con algún grado de compromiso de la función renal (131, 132). Por otra parte, una serie prospectiva controlada reveló que los efectos indeseables del medicamento son en todo comparables a los producidos por hidralazina e incluso más frecuentes (133).

POSOLOGIA

La terapia se inicia generalmente con

0.5 a 1 mg., manteniendo al paciente en decúbito dorsal. Por esto, es preferible administrar la primera dosis al acostarse. Con estas precauciones se pretende evitar la hipotensión inicial, complicación más frecuente y temida.

Al día siguiente se administra generalmente 1 mg. dos o tres veces al día. Como los efectos del tratamiento no suelen verse antes de una semana, no debiera reajustarse la dosis antes de ese plazo.

El umbral terapéutico es amplio y se han llegado a usar dosis sobre los 40 mg diarios (43); sin embargo, es poco probable que sobre los 20 mg. diarios se produzca alguna respuesta adicional. Las dosis habituales en el tratamiento antihipertensivo fluctúan entre 6 y 15 mg. diarios. Aunque no se ha descrito un efecto de rebote o retirada al suspender bruscamente Prz., es siempre conveniente su disminución gradual.

CONCLUSIONES

Prazosina es un agente hipotensor sistólico y diastólico indicado en la hipertensión arterial moderada, que actúa bloqueando selectivamente los receptores alfa 1 adrenérgicos. Como los receptores adrenérgicos alfa 2 pre-sinápticos se mantienen operantes, la droga no desencadena cambios importantes en la frecuencia cardíaca ni tampoco modificaciones mayores del eje renina-angiotensina-aldosterona. Esta selectividad de prazosina parece explicar la menor incidencia de efectos adversos de la droga y, por el contrario, su efecto teóricamente positivo sobre los lípidos séricos cuyo significado práctico deberá evaluarse en el futuro.

Aunque la eficacia de prazosina en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca congestiva ha sido cuestionada, un cúmulo de evidencias señala su utilidad en esta indicación. Aún más, por incluir el

efecto vasodilatador de Prz. tanto a los sistemas de resistencia como de capacitancia,

la droga tendría ventajas con respecto a vasodilatadores arteriales exclusivos.

El autor agradece a los Drs. G. Chamorro, A. Maiz, R. Corbalán y G. Valdés por sus sugerencias y correcciones al manuscrito.

REFERENCIAS

1. Lowenstein J., Steele J.M.: Prazosin. *Amer. Heart J.* 95:262-265, 1978.
2. Chidsey G.A., Gottlieb T.B.: The pharmacologic basis of antihypertensive therapy: The role of vasodilator drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 17:99-113, 1974.
3. Massingham R., Hayden M.L.: A comparison of the effects of prazosin and hydralazine on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in renal hypertensive dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 30:121-124, 1975.
4. Von Zwielen P.A., Thoolen M.J., Timmermann W.M.: The pharmacology of centrally acting antihypertensive drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15:455S-462S, 1983.
5. Von Zwielen P.A.: The pharmacology of centrally acting hypotensive drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10:13S-20S, 1980.
6. Frishman W.H.: Beta adrenoceptor antagonist: new drugs and new indications. *New. Eng. J. Med.* 305:500-506, 1981.
7. Day J.L., Simpson N., Metcalfe J., Pope R.L.: Metabolic consequences of atenolol and propranolol in the treatment of essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1:77-80, 1979.
8. Graham R.M., Pettinger W.: Prazosin. *New England J. Med.* 300:232-236, 1979.
9. Graham R.M., Mulvihill-Wilson J.: Clinical Pharmacology of prazosin used alone or in combination in the therapy of hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2 (suppl. 13). S387-S398, 1980.
10. Colucci W.S.: Alpha adrenergic receptor blockade with prazosin. *Ann. Int. Med.* 97:67-77, 1982.
11. Hess H.Y.: Biochemistry and structure-activity studies with prazosin. Edited by: Colton. *Excerpta Medica, Amsterdam*, pág. 3-15, 1974.
12. Frigori R.P., Samples J.R., Stone P.A.: Inhibition of dopamine B. hydroxylase a proposed mechanism for prazosin hydrochloride. *Clin. Res.* 26:363A, 1978.
13. Graham R.M., Oates H.F., Stokes I.M. et al.: Alpha blocking action of the antihypertensive agent prazosin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201:747-752, 1977.
14. Oates H.E., Graham R.M., Stoker L.M. et al.: Hemodynamic effects of prazosin. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 224: 239-247, 1976.
15. Cambridge D., Davey M.J., Massingham R.: Prazosin a selective antagonist of post synaptic alpha adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 59:514P-515P, 1977.
16. Doxey J.C., Smith C.F.C., Walker J.M.: Selectivity of blocking agents for pre and post synaptic alpha adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 60:91-96, 1971.
17. Timmermann W.M., Von Zwielen P.A.; Minireview: the post-synaptic alpha 2 adrenoceptors. *J. Autom. Pharmacol.* 1:171-183, 1981.
18. Broadley K.J.: Review. Cardiac Adrenoceptors. *J. Auton. Pharmacol.* 2:119-145, 1982.
19. Langer S.Z., Cavero I., Massingham R.: Recent developments in noradrenergic neurotransmitter and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension.* 2:372-378, 1980.
20. Graham R.M., Pettinger W.: Effects of prazosin and phentolamine on arterial pressure, heart rate and renin activity. Evidence in the conscious rat for the functional significance of the pre synaptic alpha receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1:497-502, 1979.
21. Freis E.D., Rode E.C., Higgins T.F., et al.: The hemodynamics effects of hypotensive drugs in man. *Circulation* 8:199-204, 1953.
22. Dormois J.C., Young J.L., Nies A.S.: Minoxidil in severe hypertension: value when conventional drugs have failed. *Am. Heart J.* 90:360-368, 1975.
23. Saud M., Sorensen O., Holtz J., Bassenger E.: Adrenoceptor blockade by phentolamine cause beta adrenergic vasodilatation by increased catecholamine release due to pre synaptic alpha blockade. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4:44-52, 1982.

24. Stokes G. Weber M.A.: Prazosin. Preliminary report and comparative studies with other anti-hypertensive agents. *Br. Med. J.* 2:298-300, 1974.
25. Mulvihill-Wilson J., Gaffney F.A., Pettinger W., et al.: Hemodynamic and neuroendocrine responses to acute and chronic alpha adrenergic blockade with prazosin and phenoxibenzamine, *Circulation.* 67:303-393, 1983.
26. Flaherty J.F., Magie P.A., Gadner T.J. et al.: Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for the treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 65:1172-1177, 1981.
27. Frishmann W.H., Klein N.A., Strom J.A. et al.: Superiority of verapamil to propranolol in stable angina. *Circulation* 65 (Suppl. 1): 152-159, 1982.
28. Flaherty J.F.: Comparison of intravenous nitroprusside and nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.* (Proceeding of symposium on nitroglycerin therapy). Pag. 53-60, June 27, 1983.
29. Jaillon P.: Clinical Pharmacokinetics of Prazosin. *Clin. Pharmacokinetics.* 5:365-377, 1980.
30. Hobbs D.C., Thromey T.M.: Pharmacokinetics of prazosin in man. *J. Clin. Pharmacol.* 18:402-406, 1978.
31. Rubin P., Blaschke T.: Prazosin binding in health and disease. *Br., J. Clin. Pharmacol.*, 1980.
32. Pfiatsky P.M., Boogia O., Odar-Cederlof I. et al.: Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease induced elevation of plasma alpha 1 acid glycoprotein. *New Eng. J. Med.* 299:1435-1439, 1978.
33. Taylor J.D., Twoney T.M., Schach U., Wittman M.: The metabolic fate of prazosin *Xenobiotica.* 7:357-364, 1977.
34. Bateman D.N., Hobbs D.C., Twoney T.M. et al.: Prazosin pharmacokinetics and concentration effect. *Eurp. J. Clin. Pharmacol.* 16:177-181, 1979.
35. Jaillon P., Rubin P., Yee J.C. et al.: Influence of congestive heart failure on prazosin kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25:790-794, 1979.
36. Lowenthal D.T., Shirk J., Offrine M.B., et al.: Pharmacokinetics and effectiveness of prazosin in patients with chronic renal failure. *Clinical Pharmacol. Ther.* 23:119-121, 1978.
37. Graham R.M., Thronell I.R., Gain J.M., et al.: The first dose phenomenon. *Br. Med. J.* 2:1293-1294, 1976.
38. Mc-Kuevay D., Cumming A.M., Sood V.P., et al.: The effect of oral prazosin on blood pressure and plasma concentration of renin and angiotensin II in man. *Clin. Scien.* 61:457S-460S, 1981.
39. Von Baher C., Linchstein B., Seidemann P.: Alpha receptor function changes after the first dose of prazosin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32:41-47, 1982.
40. Ihlen H., Thurlow W., Kjeskhus J., Forban K.: Loss of prazosin effect in severe chronic congestive heart failure. *Clinical Sci.* 61:149S-145S, 1981.
41. Arnold S.B., Williams R.L., Ports T.A. et al.: Attenuation of prazosin effects on cardiac output in chronic heart failure. *Ann. Int. Med.* 91: 345-349, 1979.
42. Guthrie G.P., Koenig S.H., Kotcham T.S.: Prazosin as initial antihypertensive therapy. Correlate of sympathetic function. *Am. J. Cardiol.* 53:29A-31A, 1984.
43. Graham R.M.: Selective alpha adrenergic antagonism: Therapeutically relevant antihypertensive drugs. *Am. J. Cardiol.* 53:16A-20A, 1984.
44. Inouye I., Massie B., Benowitz N. et al.: Monotherapy in mild to moderate hypertension: Comparison of hydrochlorothiazide, propranolol and prazosin. *Am. J. Cardiol.* 53:24A-28A, 1984.
45. Okun R., Keant J.: A comparison of prazosin versus nadolol in combination with diuretic. *Am. J. Cardiol.* 53:37A-39A, 1984.
46. The Veteran Administrative Cooperative Study Group in Antihypertensive Agents. Comparison of prazosin with hydralazine in patients receiving hydrochlorothiazide. *Circulation.* 64:772-779, 1981.
47. Kirkendall W.M., Hammond J.J., Thomas J.C. et al.: Prazosin and clonidine for moderate to severe hypertension. *JAMA* 240:2553-2556, 1978.
48. Kaplan N.M.: Therapy of mild hypertension, an overview. *Am. J. Cardiol.* 53:2A-8A, 1984.
49. Mc-Cannon D.A.: Diuretic therapy for mild hypertension. The real cost of treatment. *Am. J. Cardiol.* 53:9A-11A, 1984.
50. Holland Q B., Nixon J.V., Kuhurt L.V.: Diuretic induced ventricular ectopic activity. *Am. J. Med.* 70:762-768, 1981.

51. Veterans Administration Cooperative Study Group in Antihypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide in the initial treatment of hypertension. *JAMA* 248:2004-2011, 1982.
52. Ames R.P., Hill P.: Increase in serum lipids during treatment with chlortalidone in hypertension. *Lancet*. 1:721-723, 1970.
53. Goldman A.L., Steele B.W., Scherapen H.W. et al.: Serum lipoproteins levels during chlortalidone therapy. *JAMA* 244:1691-1695, 1980.
54. Froelich E.D., Tarazi C.C., Dustan H.P., Page I.H.: The paradox of beta adrenergic blockade in hypertension. *Circulation*. 37:417-423, 1968.
55. Loren P., Foss P.O., Heldegand A., et al.: Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. The Oslo Study. *Lancet*. 2:4-6, 1980.
56. Mission R., Merkel T., Cutler R.E.: Comparison of blood pressure, plasma lipids and cardiac performance responses to prazosin versus propranolol in thiazide treated hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 53:51A-54A, 1984.
57. Schars S.C., Hyo-Bok L., Wexler J.P., Blanfox M.D.: Cardiovascular consequences of primary antihypertensive therapy with prazosin hydrochloride. *Am. J. Cardiol.* 53:32A-36A, 1984.
58. Balli P., Amann F.W., Buhler F.R.: Antihypertensive responses to post synaptic alpha blockade with prazosin in low and normal renin hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2 (Suppl. 3): S399-S405, 1980.
59. Koshy M.C., Mickey D., Bourgoignie J., Blanfox M.: Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCl. *Circulation*. 55:533-537, 1977.
60. Blanfox M., Ross L., Koshy K., Leer H.B.: The physiologic effects of prazosin hcl. Consequences of diuretic combination therapy. *Nephron*. 29:85-89, 1981.
61. Stokes G.C., Oates H.F.: Prazosin a new alpha adrenergic blocking agent in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Med.* 3 41-57, 1978.
62. Houston M.C.: Clonidine Hydrochloride. *Southern Med. J.* 75:713-721, 1982.
63. Reid J.L.: The clinical pharmacology of clonidine and related central antihypertensive agents. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12:295-302, 1981.
64. Wilburen R.Q., Blanfress A., Bennett C.M.: Long term treatment of severe hypertension with minoxidil, propranolol and furosemide. *Circulation* 52:706-710, 1975.
65. Metzger U.N., Goldberg A.P., Tindira G.A. et al.: Effects of prazosin and propranolol in blood pressure and plasma lipids in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am. J. Cardiol.* 53:40A-45A, 1984.
66. Wallace J.M., Dill G.P.: Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *JAMA* 240:2752-2753, 1978.
67. Gilmore E., Weil Y., Chidsey C.: Treatment of essential hypertension with a new vasodilatador in combination with beta adrenergic blockade. *New Eng. Med.* 286:617-622, 1972.
68. Stokes G.S., Frost G.W., Graham R.M., McCarthy E.: Indoramin and prazosin as adjunct to beta adrenergic blockade in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25:783-789, 1979.
69. Stokes G.S., Mermie B.A., Gellathly R., Hill A.: On the combination of alpha and beta adrenoceptors blockade in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 34:576-582, 1983.
70. Wood-Manning H.J., Simpson P.O.: Review of long term treatment with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 13:655-735, 1982.
71. Veterans Administration Cooperative Study Group in Antihypertensive Agents. *JAMA* 202: 1028-1034, 1967.
72. Smith W.M.: Treatment of mild hypertension. Results of ten years intervention trial. *Cic. Research* 40 (Suppl. 1): 98-105, 1977.
73. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research (M.R.I.T.). *JAMA* 248:1465-1477, 1982.
74. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 242:2562-2571, 1979.
75. Management Committee of the Australian Hypertension Trial. *Lancet*. 1 1261-1269, 1980.
76. Hegeland A.: Treatment of mild hypertension. A five years controlled drug trial. The Oslo Study. *Am. J. Med.* 69:725-730, 1980.
77. Kannel W., Castelli W.P., Gordon T. et al.: Serum cholesterol lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Int. Med.* 74:1-12, 1971.

78. Gordon T., Castelle W.P., Hjortland M.C. et al.: High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. *Am. J. Med.* 62:707-714, 1977.
79. Lees R.S., Lees A.M.: High Density Lipoproteins and the risk of atherosclerosis. *New Eng. J. Med.* 306:1546-1548, 1982.
80. Lowenstein J.: Effects of prazosin on serum lipids in patients with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 53:21A-23A, 1984.
81. Rouffy J., Jaillard J.: Comparative effects of prazosin and atenolol on plasma lipids in hypertensive patients. *Am. J. Med.* 76 (2A): 100-112, 1984.
82. Johnson B.F., Romero L., Johnson J. et al.: Comparative effects of propranolol and prazosin upon serum lipids in thiazide treated hypertensive patients. *Am. J. Med.* 76 (2A): 109-112, 1984.
83. Lowenstein J., Neusy A.J.: The effects of prazosin and propranolol on serum lipids in patients with essential hypertension. *Am. J. Med.* 76 (2A): 79-84, 1984.
84. Gotto Y.: Effects of alpha and beta blocker therapy on blood lipids. *Am. J. Med.* 76(2A): 72-78, 1984.
85. Kather H., Sauberlich P.: Comparison of in vivo and in vitro effects of prazosin on lipid metabolism. *Am. J. Med.* 76 (2A) :89-93, 1984.
86. Dall'Aglio E., Chang H., Reaven G. : Disparate effects of prazosin and propranolol on lipid metabolism in a rat model. *Metabolism.* 32 :510-513, 1983.
87. Chatterjee K., Parmley W.W.: The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardiovas. Dis.* 19:301-308, 1977.
88. Cohn J.N., Franciosa J.A.: Vasodilator therapy of cardiac failure. *New Eng. J. Med.* 297 27-31, 1977.
89. Franciosa J.A., Nikulic E., Cohn J., Fatie A.: Hemodynamic effects of orally administered isorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 50:1020-1024, 1974.
90. Franciosa J.B., Guina N.M., Himan N.M.: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1:650-654, 1972.
91. Chatterjee K., Parmley W.W., Massie B.: Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation.* 54:879-881, 1972.
92. Awan N.A., Evenson M.K., Needham K.E., Mason D.F.: Efficacy of oral angiotensin converting enzyme inhibition with captopril therapy in severe chronic normotensive congestive heart failure. *Am. Heart J.* 101:22-31, 1981.
93. Awan N.A., Miller R.R., De María A.N. et al.: Efficacy of ambulatory systemic vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory heart failure. *Circulation.* 56:346-350, 1977.
94. Aronow W.S., Lurie M., Turbow M. et al.: Effects of prazosin versus placebo on chronic left ventricular heart failure. *Circulation* 59:344-350, 1979.
95. Golman S.A., Johnson L.L., Escala E. et al.: Improved exercise ejection fraction with long term prazosin therapy in patients with heart failure. *Am. J. Med.* 68:38-42, 1980.
96. Colucci W.S., Wyne Y., Holman B.L. et al.: Long term therapy of heart failure with prazosin. A randomized double blind trial. *Am. J. Cardiol.* 45:337-344, 1980.
97. Packer M., Meller J., Gorlin R., Herman M.V.: Hemodynamic and clinic tachyphylaxis to prazosin mediated afterload reduction in chronic congestive heart failure. *Circulation* 59:531-539, 1979.
98. Arnold S.B., Williams R.L., Ports T.A. et al.: Attenuation of prazosin effects on cardiac output in chronic heart failure. *An Int. Med.* 91:345-349, 1979.
99. Feldmann R.C., Ball R.M., Winchister M.A. et al.: Beneficial hemodynamic response to chronic prazosin therapy in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 101:534-540, 1981.
100. Parker M., Muller J., Gorlin R., Hermann M.V.: Differences in hemodynamic effects of nitroprusside and prazosin in severe chronic congestive heart failure. Evidence for a direct negative chronotropic effect of prazosin. *Am. J. Cardiol.* 44:310-317, 1979.
101. Packer M., Meller J., Medina N. et al.: Hemodynamic characterization of tolerance to long term hydralazine therapy in severe chronic heart failure. *New Eng. J. Med.* 306 57-62, 1982.
102. Packer M., Meller J., Medina N., Yusleak M.: Sustained effectiveness of minoxidil in heart failure after development of tolerance to other vasodilators drugs. *Am. J. Cardiol.* 48:375-379, 1981.
103. Ihlen H., Thaulow W., Kjeksus J., Forban K.: Loss of prazosin effect in severe chronic cardiac heart failure. *Clin. Sci.* 61:149S-154S, 1981.

-
104. Stein L., Foster P.R., Friedmann A.W. et al.: Acute and chronic hemodynamic effect of prazosin in left ventricular failure. *Br. Heart J.* 45:186-192, 1981.
 105. Bertel O., Burkart F., Buhler F.R.: Sustained effectiveness of chronic prazosin in severe congestive heart failure. *Am. Heart J.* 101:529-533, 1981.
 106. Colucci S.W., Wynne J., Holman B.L., Braunwald E.: Long term therapy of heart failure with prazosin: A randomized double blind trial. *Am. J. Cardiol.* 45:337-344, 1980.
 107. Awan N.A., Needham K., Svenson M. et al.: Therapeutic application of prazosin in chronic refractory congestive heart failure. *Am. J. Med.* 71:153-160, 1981.
 108. Awan N.A., Evensen M.E., Needham K., Mason D.F.: Management of refractory congestive heart failure with prazosin. Importance of tolerance and tachyphylaxis. *Clin. Sci.* 61:11S-124S, 1981.
 109. Marklam R.V., Corbett J.R., Gilmore R.N. et al.: Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: a six months randomized double blind placebo controlled study. *Am. J. Cardiol.* 51:1346-1352, 1983.
 110. Shayne D.N., Coxon R.N.: Hemodynamic effects of captopril in chronic heart failure: efficacy of low dose treatment and comparison with prazosin. *Amer. Heart J.* 104:1164-1172, 1982.
 111. Higginbotham M.B., Morris G.K., Bramlet D.A. et al.: Long term ambulatory therapy with prazosin versus placebo for chronic heart failure: relation between clinical response and left ventricular function at rest and during exercise. *Am. J. Cardiol.* 52:782-788, 1983.
 112. Rubin S.A., Chatterjee K., Geiberg H.J.: Paradox of improved exercise but not resting hemodynamics with short term prazosin in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 43:810-817, 1979.
 113. Kluger J., Cody R.J., Laragh J.H.: Contribution of sympathetic tone and renin angiotensin system to severe chronic congestive heart failure: response to specific inhibitors: Prazosin and Captopril. *Am. J. Cardiol.* 49:1667-1674, 1982.
 114. Rouleau J.L., Chatterjee K., Beirge W. et al.: Alteration in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure: a comparative study. *Circulation* 65:671-678, 1982.
 115. Braunwald E., Colucci S.W.: Vasodilator therapy of heart failure. *New Eng. J. Med.* 310:459-461, 1984.
 116. Waldo R.: Prazosin relieves Raynaud vasospasm. *JAMA* 241:1037-1038, 1979.
 117. Harper F.E., Le May E.C.: Raynaud phenomenon: an update on treatment. *J. Cardiovasc. Med.* 7:282-290, 1982.
 118. Pagen D., Bauer J., Plandre B. et al.: Traitment de la maladie de Buerger par la prazosine. *La Presse Med.* 12:2185-2186, 1983.
 119. Tzivani D., Keren A., Benheim J. et al.: Prazosin therapy for refractory variant angina. *Am. Heart J.* 105:262-266, 1983.
 120. Winniford D., Filpchuck N., Hillis D.: Alpha adrenergic blockade for variant angina: a long term double blind randomized trial. *Circulation.* 67:1185-1188, 1983.
 121. Kahn A., Weber S., Amor B. et al.: Nifedipine on Raynauds phenomenon. *Ann. Int. Med.* 94:546-549, 1981.
 122. Vaysseirait M., Capron L., Fiessinger J.N. et al.: Calcium channel blockers and Raynaud phenomenon. *Ann. Int. Med.* 95:243-246, 1981.
 123. Lebec D., Noueil O., Carbic M., Benhamion J.P. et al.: Propranolol, a medical treatment for portal hypertension? *Lancet.* 2:180-182, 1980.
 124. Mills P.R., Rae A.P., Farahan A.D. et al.: Comparison of three adrenoceptors blockers agents in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut.* 25:73-78, 1984.
 125. Lebec D., Paynard T., Hillon P., Behanmore J.P.: Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *New Eng. J. Med.* 305:1372-1374, 1981.
 126. Von Baher C., Linschtein B., Seidmann P.: Alpha receptor function changes the first dose of prazosin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32:41-47, 1982.
 127. Rossendorff C.: Prazosin: severe side effects are dose dependent. *Br. Med. J.* 2: 508, 1976.
 128. Stokes G.S., Graham R.M., Gain J.M., Davis P.R. et al.: Influence of dosage and dietary sodium on the first dose effect of prazosin. *Br. Med. J.* 1:507-508, 1977.
 129. Elliot H.L., Mc Leon K., Seimer D. et al.: Immediate cardiovascular responses to oral prazosin effects of concurrent beta blockers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29:303-309, 1981.

-
130. Lowenstein J., Steele J.M.: Prazosin: mechanism of action and role in antihypertensive therapy. *Cardiovasc. Med.* 4:885-887, 1979.
 131. Bhalla A.K., Hoffbrand B.I., Phatok P.S., Reuben S.R.: Prazosin and priapism. *Br. J. Med.* 2:1039, 1979.
 132. Iitato P., Pasternak P.: Priapism side effect of prazosin in patients with renal failure. *Acta Med. Scand.* 213:319-320, 1983.
 133. Veteran Administration Cooperative Group. Comparison of prazosin with hydralazine in patients receiving hydrochlorothiazide. A randomized double blind clinical trial. *Circulation.* 64:772-774, 1981.