

1127

24/3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Curso de Especialización en Medicina Interna  
Hospital General "Primero de Octubre" ISSSTE.

**Cambios Hemodinámicos Producidos por Prazocin en  
Pacientes con Hipertensión Arterial no Complicada**

**TESIS DE POST-GRADO**

Que presenta el Dr.

**ERNESTO BAN HAYASHI**

Para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Director de Tesis:  
Dr. Eduardo Meañey M.

Profesor Jefe del Curso:  
Dr. Oscar Saita Kamino



México, D. F.

Noviembre, 1982

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION.

El clorhidrato de Prazocin es un derivado quinazolínico, de uso oral y con acción vasodilatadora en los lechos arteriales venosos y periféricos<sup>1,2,3,4</sup>. Dicha vasodilatación se logra mediante un bloqueo selectivo sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos post-sinápticos<sup>5,6</sup>. La droga ha sido utilizada como agente antihipertensivo y más recientemente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria<sup>4</sup>. Los cambios hemodinámicos inducidos por este agente han sido objeto de numerosos estudios, sobre todo en pacientes con falla ventricular izquierda<sup>4,7,8,9,10</sup>. Por lo contrario, estos efectos han sido menos estudiados en sujetos normales y en hipertensos sin insuficiencia cardiaca<sup>11,12,13,14</sup>. El propósito de la presente comunicación es el estudio de las modificaciones hemodinámicas producidas por el prazocin en pacientes con hipertensión arterial esencial no complicada, investigados mediante ecocardiografía modo M.

## MATERIAL Y METODO.

Se seleccionaron 19 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial moderada y no complicada. Todos, excepto uno, fueron mujeres y las edades fluctuaron entre los 30 y 53 años, con un promedio de 45.7 años. En todos ellos se encontraron en repetidas veces presiones arteriales diastólicas entre 95 y 120 mmHg. A los pacientes tratados con otras drogas antihipertensivas les fue suspendida toda medicación dos semanas antes de su admisión en la prueba. Los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica inicial que incluyó una historia clínica completa, oftalmoscopia, telerradiografía de tórax, un electrocardiograma de 12 derivaciones, una prueba de esfuerzo en la banda sin fin y exámenes de laboratorio consistentes en: citología hemática, glucosa, urea, creatinina y examen general de orina. En base a estos estudios fueron eliminados para los propósitos de esta investigación aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, anemia severa, bloqueo A-V avanzado, datos clínicos o electrocardiográficos de cardiopatía isquémica, historia de insuficiencia vascular periférica o cere -

bral, valvulopatías de consideración o enfermedades intercurrentes graves.

La presión arterial fue determinada con un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando el quinto ruido de la escala de Korotkoff<sup>15</sup>. Se tomó el promedio de tres determinaciones de la presión en la posición de decúbito, con un lapso de un minuto entre cada toma. La frecuencia cardiaca fue medida auscultatoriamente con idéntico lapso.

Los ecocardiogramas fueron obtenidos con el paciente en decúbito lateral izquierdo, utilizando un sonógrafo Unirad de la serie C, acoplado a un registrador poligráfico Cambridge de inscripción fotográfica. El transductor usado estaba enfocado a 7.5 cm., con una frecuencia de 2.33 MHz. y una velocidad de reproducción de 1000 impulsos por segundo. Los ecocardiogramas se obtuvieron junto con un electrocardiograma de referencia y líneas de tiempo generadas cada 40 mseg., en papel fotosensible a una velocidad de corrido de 50 ó 100 mm/seg. En todos los casos se obtuvo un ecocardiograma útil para la medición de las dimensiones ventri-

culares, que exhibiera con claridad las paredes septales y posteriores y algunos ecos provenientes de ambas valvas mitrales. La dimensión telediastólica se midió 0.04 seg., después de la aparición del complejo QRS y la telesistólica en la máxima aproximación entre el septo y la pared posterior interna. Los volúmenes ventriculares se calcularon elevando al cubo las respectivas dimensiones<sup>16</sup>. El volumen latido se obtuvo mediante la substracción del volumen telesistólico al telediastólico. Los volúmenes fueron normalizados por la superficie corporal del sujeto, obtenida a partir del peso y la estatura de acuerdo a la fórmula de DuBois<sup>17</sup>. El gasto cardiaco se obtuvo multiplicando el volumen latido no normalizado por la frecuencia cardiaca. El índice cardiaco se estimó dividiendo el gasto cardiaco entre la superficie corporal. La fracción de expulsión se calculó dividiendo el volumen latido entre el telediastólico. El porcentaje de acortamiento se estimó dividiendo la diferencia entre los diámetros diastólico y sistólico entre el diámetro diastólico. La velocidad media de acortamiento circunferencial se obtuvo dividiendo el acortamiento del diámetro ventricular entre el producto del tiempo de

expulsión y el diámetro diastólico. Las resistencias - periféricas totales se midieron dividiendo la presión arterial media (PAM = (presión sistólica + 2 X presión diastólica) / 3 ) entre el gasto cardiaco y multiplicando el resultado por 80 para expresarla en dinas seg. -  $\text{cm}^{-5}$ .

Los pacientes fueron tratados con una dosis inicial de prazocin de 0.5 mg., tres veces al día. Cada semana fueron examinados a fin de determinar la presión arterial, la frecuencia cardiaca y los efectos indeseables. Si la presión arterial diastólica permanecía arriba de 95 mmHg., y no había efectos indeseables limitantes, la dosis se elevaba progresivamente a 1, 2 ó 5 mg. tres o cuatro veces al día, hasta una dosis máxima de 20 mg. diarios. La evaluación "hemodinámica" se llevó a cabo antes de comenzar el tratamiento, a la segunda y octava semana de la prueba.

Los datos fueron analizados mediante los procedimientos estadísticos habituales.

## RESULTADOS.

De los diecinueve pacientes admitidos en la prueba, dos la abandonaron debido a los efectos indeseables (mareo postural) y otros dos sin que explicaran la causa de la deserción.

En la tabla I se concentran los datos hemodinámicos observados en los quince pacientes que terminaron la prueba. La tabla II muestra el significado estadístico de los cambios observados. Finalmente, en la tabla III se muestra el efecto de la droga sobre la presión arterial en los pacientes estudiados.

En ocho pacientes (53.3%) la presión arterial diastólica disminuyó a cifras menores de 95 mmHg.; en tres más (20%) la presión se mantuvo entre 95 y 100 mmHg. y solo en cuatro (26.6%) permaneció por arriba de 100 mmHg. En conjunto, las presiones sistólica, diastólica y media disminuyeron significativamente y en forma sistemática a las dos y ocho semanas de tratamiento. La frecuencia cardíaca no se modificó a lo largo de la prueba. Los volúmenes telediastólico y por latido se -



elevaron significativamente a las dos semanas de tratamiento ( $p < 0.05$  para ambas variables), pero no se observó un cambio ulterior entre la segunda y octava semana de la prueba. Consecuentemente, el índice cardíaco también se elevó en las dos primeras semanas y luego tendió a disminuir pero no significativamente. Las resistencias periféricas disminuyeron notablemente desde la segunda semana ( $p < 0.01$ ), pero no se observó una disminución mayor entre este periodo y la consecución de la prueba. Los tres índices de función sistólica del ventrículo izquierdo: fracción de expulsión, fracción de acortamiento y velocidad media de acortamiento circunferencial no se modificaron en lo absoluto a todo lo largo de la prueba.

#### DISCUSION.

El uso de agentes vasodilatadores ha tenido reciente atención tanto en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca como en el de la hipertensión arte-

CAMBIOS HEMODINAMICOS OBSERVADOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON PRAZOCIN.

TABLA I .

	Control		2 semanas		8 semanas	
	media	d.e.*	media	d.e.*	media	d.e.*
PA. mm/hg.						
sist.	168,9	15.7	158.2	16.8	142.0	21.3
diast.	109.4	5.7	101.2	8.0	92.0	13.4
media.	129.0	7.7	119.8	10.5	108.4	15.9
FC.	76.9	9.5	74.2	8.6	77.4	10.5
VTD. ml/m2.	74.9	31.7	94.0	39.6	97.5	48.1
VL. ml/m2.	44.0	22.6	56.2	22.3	52.3	48.1
IC. L/min/m2.	2.94	1.3	4.05	1.41	3.83	1.63
RP. dinas/seg/cm <sup>-5</sup> .	2753.8	1318.0	1774.9	858.0	1664.9	665.6
FE. %	0.56	0.12	0.61	0.14	0.56	0.15
% de Acortamiento.	0.26	0.08	0.28	0.08	0.25	0.10
Vcf. Circunf.	0.83	0.21	0.91	0.30	0.87	0.31

\*d.e ± una desviación standard.

PA= Presión arterial. FC= Frecuencia cardiaca. VTD= Volumen telediastólico. VL= Volumen latido. IC= Indice cardiaco. RP= Resistencias periféricas. FE= Fracción de expulsión. Vcf= Velocidad media de acortamiento circunferencial.

SIGNIFICADO ESTADISTICO DE LOS CAMBIOS OBSERVADOS.

TABLA II.

	I vs II	I vs III	II vs III
Presión sistólica.	$p < 0.05$	$p < 0.001$	$p < 0.01$
Presión diastólica.	$p < 0.0025$	$p < 0.001$	$p < 0.01$
Presión media.	$p < 0.01$	$p < 0.001$	$p < 0.01$
FC.	NS.	NS.	NS.
VTD.	$p < 0.05$	$p < 0.05$	NS.
VL.	$p < 0.05$	NS.	NS.
IC.	$p < 0.01$	$p < 0.05$	NS.
RP.	$p < 0.01$	$p < 0.01$	NS.
FE.	NS.	NS.	NS.
% Acortamiento.	NS.	NS.	NS.
Vcf.	NS.	NS.	NS.

NS= No significativo. FC= Frecuencia cardiaca. VTD= Volumen telediastólico. VL= Volumen latido. IC= Indice cardiaco. RP= Resistencias periféricas. FE= Fracción de expulsión. Vcf= Velocidad media de acortamiento circunferencial.

EFFECTO DEL PRAZOCIN SOBRE LA PRESION ARTERIAL.

TABLA III .

Paciente	Control	dosis*	2 semanas	dosis*	8 semanas	dosis*
1	160/100 120	0.5 tid	150/100 116	1 tid	142/100 114	2 tid
2	170/105 126	0.5 tid	158/100 121	1 tid	140/96 110	4 tid
3	180/110 133	0.5 tid	157/96 116	1 tid	140/82 101	2 tid
4	192/114 140	0.5 tid	160/95 116	1 tid	183/110 134	5 tid
5	179/117 137	0.5 tid	169/108 128	1 tid	116/80 92	2 bid
6	140/100 113	0.5 tid	130/91 104	1 tid	124/82 96	1 tid
7	194/108 136	0.5 tid	188/114 138	1 tid	146/103 117	5 qid
8	148/114 125	0.5 tid	152/101 118	1 tid	130/92 104	2 qid
9	170/101 124	0.5 tid	188/108 134	1 tid	158/88 115	2 tid
10	180/110 133	0.5 tid	181/108 132	1 tid	172/92 118	2 tid
11	150/112 124	0.5 tid	138/96 110	2 tid	93/56 68	2 tid
12	180/120 140	0.5 tid	153/115 127	1 tid	156/110 125	5 tid
13	151/111 124	0.5 tid	142/89 106	0.5 tid	141/97 111	5 tid
14	164/110 128	0.5 tid	143/90 107	2 tid	140/80 100	2 tid
15	176/110 132	0.5 tid	164/105 124	2 tid	158/105 122	5 tid

Las cifras al lado de los valores de presión corresponde al valor de la presión media. tid = tres veces al día. qid = cuatro veces al día.

\* = en miligramos.

rial<sup>7,8,11,14,18</sup>. Los vasodilatadores de uso parenteral como el nitroprusiato y el diazóxido son las drogas de elección en el tratamiento de las urgencias antihipertensivas. En cambio, el empleo de vasodilatadores de uso oral para el manejo a largo plazo de la hipertensión arterial todavía tiene aspectos controvertidos, aunque la opinión general los sitúa en el momento actual como drogas de tercer paso, siempre atrás de los diuréticos y los beta-bloqueadores. La utilidad clínica del prazosin ha sido documentada en un buen número de pruebas<sup>1,2,3,18</sup>. El efecto antihipertensivo de esta droga se logra a través de su acción sobre el tono muscular de vénulas y arteriolas. Se pensó al principio que esta acción se ejercía directamente en el músculo de la pared vascular debido a la inhibición de la fosfodiesterasa. La inhibición de esta enzima conduce a una disminución de la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos lo que provoca una elevación de la concentración intracelular de AMP y guanosina cíclicos<sup>19</sup>. Dado que el AMP cíclico parece ser el mediador intracelular de la relación del músculo liso, un aumento de su concentración daría como resultado un tono vascular menor. Sin embar-

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

go, este fenómeno solo se alcanza en el hombre con concentraciones muy altas. Hay considerable evidencia<sup>5,6,20</sup>, de que el prazocin ejerce su acción antihiperensiva a través del bloqueo selectivo de los receptores alfa-1-postsinápticos. Esta selectividad lo hace radicalmente diferente de los antagonistas alfa adrenérgicos como la fentolamina, que bloquean tanto los receptores alfa-1 como los alfa-2. Esta acción se hace aparente alrededor de dos horas después de la ingestión de la dosis y se prolonga por 6 a 8 horas<sup>21</sup>. Aunque el efecto sobre el volumen plasmático es menos marcado en comparación con otros vasodilatadores, hay evidencia de que sí aumenta sobre todo en aquellos pacientes que no responden terapéuticamente<sup>1,22</sup>.

Los cambios hemodinámicos que induce el prazocin son complejos y diferentes según sean las características clínicas y hemodinámicas de los pacientes en quienes se ensaya. En sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, el prazocin disminuye la impedancia del ventrículo izquierdo, reduce el volumen de retorno del corazón (y por lo tanto la presión de llena-

do de ambos ventrículos) y mejora el gasto y el trabajo cardiacos<sup>8,9</sup>. Dado que su acción vasodilatadora periférica se ejerce por bloqueo post-sináptico, el beneficio hemodinámico se observa más en el ejercicio que en el reposo<sup>11</sup>. Packer<sup>4</sup>, ha encontrado el desarrollo de una rápida taquifilaxia con el uso de prazocin en pacientes con insuficiencia cardiaca, observación no compartida por otros autores<sup>8</sup>. El mismo Packer<sup>4</sup>, mostró evidencia de un efecto cronotrópico negativo, que pudiera ser el responsable de la profunda caída del gasto cardiaco que se observa cuando son utilizadas grandes cantidades de la droga. Esta ausencia de taquicardia refleja no está claramente explicada. Se han mencionado: una acción --inhibidora de la dopamina beta-hidroxilasa, una alteración de los barorreceptores o la acumulación de la --guanosina cíclica en el corazón como consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa<sup>4</sup>. Aún en los pacientes con insuficiencia cardiaca, los cambios hemodinámicos causados por la droga no son homogéneos. Reuben<sup>23</sup>, comparó el efecto del prazocin en dos grupos de pacientes, unos con presión telediastólica ventricular izquierda muy elevada y otros con presiones normales, a despecho de una gran cardiomegalia y bajo gasto cardiaco. Aún

cuando la disminución de la presión diastólica fue mucho mayor en los pacientes que la tenían elevada, el efecto sobre el gasto cardiaco fue mayor en los sujetos con presiones normales. Aunque el efecto sobre la impedancia aortica fue similar en ambos grupos, el  $dp/dt$  se modificó solo en aquellos pacientes con presiones elevadas. Todo ello parecería indicar que la mejora de la función ventricular no puede ser explicada simplísticamente en términos de una reducción de la pre y la postcarga, sino que posiblemente existan mecanismos concurrentes que por ahora no han sido bien caracterizados. Los efectos del prazocin sobre diversas variables hemodinámicas en pacientes normales o con hipertensión arterial no complicada de insuficiencia cardiaca son también complejos. En teoría en estos casos, la droga tendría una acción semejante a la del nitroprusiato, cuando es administrada a sujetos con hemodinámica normal: reducción de las resistencias periféricas y de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. El primer efecto representaría la vasodilatación arterial y el segundo, el venular. Algunos autores como Mancina<sup>14</sup>, no han encontrado una modificación importante de las variables cardiocirculatorias: frecuencia cardiaca, gasto cardiaco o nivel de la re-



nina plasmática. Otros sin embargo, han encontrado en estos sujetos un aumento discreto del gasto cardiaco y del volumen plasmático<sup>13,19,20</sup>. El estudio de deLeeuw<sup>13</sup>, sobre todo, reveló que el aumento del gasto cardiaco fue más manifiesto en los pacientes cuya contractilidad habfa sido previamente deprimida con un beta-bloqueador. El 25% de sus pacientes mostraron un aumento significativo del volumen plasmático y del peso corporal. Una observación interesante fue el demostrar un aumento de catecolaminas circulantes durante la administración de prazosin, sin que ocurriera un aumento de la frecuencia cardiaca.

Los resultados del presente trabajo indican que la droga es un buen agente antihipertensivo, aún - usado como monoterapia. La disminución de las resistencias periféricas indica que este efecto antihipertensivo se ejerce por vasodilatación arterial periférica. La frecuencia cardiaca no se elevó en los pacientes, en acuerdo a lo ya conocido. El gasto cardiaco aumentó en la mayoría de los pacientes como consecuencia de un aumento del volumen latido. De los tres determinantes mayores del gasto sistólico, a saber: la precarga, la -

postcarga y el estado contráctil, el estudio no evidenció ningún efecto sobre la contractilidad. Efectivamente, ninguno de los índices expulsivos se modificó. La disminución de la postcarga fue muy evidente. En contraste con otros trabajos, aquí se demostró un aumento del volumen diastólico. Ello indicaría que el efecto venodilatador que traería como consecuencia una disminución del volumen de retorno del corazón queda enmascarado por otros efectos, por ejemplo, el aumento del volumen plasmático. Aunque la tendencia del grupo fue el aumento del volumen diastólico, al revisar los datos individuales se observó que en seis pacientes éste volumen no se modificó significativamente. No se encontró ninguna correlación entre este hecho y el aumento del gasto cardiaco o la respuesta terapéutica.

#### CONCLUSIONES.

Se puede concluir que el prazocin es un buen agente antihipertensivo aún cuando se use aisladamente. El gasto cardiaco aumenta en algunos pacien-

tes muy probablemente porque aumenta el volumen circulante y pese a la venodilatación que ejerce la droga. En estos casos, la adición de un diurético daría como consecuencia un mayor efecto antihipertensivo. Es necesario, sin embargo, un estudio más amplio y con métodos más sensibles que los que aquí se emplearon a fin de dilucidar las complejas interacciones hemodinámicas que provoca el prazosin y las respuestas de los diferentes tipos hemodinámicos de hipertensión a este tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) Koshy MC, Mickey D, Bourgoigne J y cols: Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCl. *Circulation* 55: 533, 1977.
- 2) Stokes GS, Weber MA: Prazosin: Preliminary report and comparative studies with other antihypertensive agents. *Br. Med. J.* 2: 298, 1974.
- 3) Shirger A, Sheps SG: Prazosin.- New hypertensive agent. A double-blind cross over study in the treatment of hypertension. *JAMA.* 237: 989, 1977.
- 4) Packer M, Meller J, Gorlin R, y cols: 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, 1979.
- 5) Cambridge D, Davey MJ, Massingham R: Prazosin, a selective antagonist of postsynaptic alpha adrenoreceptors. *Br. J. Pharmacol.* 59: 514, 1977.
- 6) Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Alpha-adrenergic receptors subtypes. *N. Engl. J. Med.* 302: 1390, 1980.

- 7) Miller RR, Awan NA, Maxwell KS, y cols: Sustained reduction of cardiac impedance and preload in congestive heart failure with the antihypertensive vasodilator, prazosin. N. Engl. J. Med. 297: 303, 1977.
- 8) Awan NA, Miller RR, De Maria AN. y cols: Efficacy of ambulatory vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory heart failure. Circulation 56: 346, 1977.
- 9) Aronow WS, Lurie M, Turbow M, y cols: Effect of prazosin vs placebo in chronic left ventricular - heart failure. Circulation 59: 334, 1978.
- 10) Packer M, Meller J, Gorlin R: Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. Circulation 59: 531, 1979.
- 11) Lund-Johansen P: Hemodynamic changes at rest and during exercise in long term prazosin therapy for essential hypertension. Postgrad. Med. Special number: 45, 1975.

- 12) Wood AJ, Bolli P, Simpson RO: Prazosin in normal subjects: plasma levels, blood pressure and heart rate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3: 199, 1976.
- 13) deLeeuw PW, Webster A, Stienstra R, y cols: Hemodynamic and endocrinological studies with prazosin in essential hypertension. *Proceedings of the Symposium on prazosin in essential hypertension. Recent advances in Hypertension and Congestive Heart failure.- Prazosin.*
- 14) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L y cols: Regulation of the circulation during antihypertensive treatment with prazosin. *Proceedings of the European Prazosin Symposium. Excrepta Médica. Amsterdam Holland, 1979.*
- 15) Kirkendall WM, Burton AC, Ebstein FH y cols: Recommendation for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation* 36: 980, 1976.
- 16) Feigenbau H. "Echocardiography". Lea and Febiger. Philadelphia, 1976. 2nd. Ed.
- 17) Scientific Tables. *Documenta Geigy.* 6a. Ed. Basilea, 1962.

- 18) Kirkendall WM, Hammond JJ, Thomas JC. y cols: Prazosin and clonidine for moderately severe hypertension. JAMA. 240: 2553, 1978.
- 19) Constantine JW, Mc Shane WK, Scricibine A y cols: Analysis of the hypotensive action of prazosin. En "Hypertension": Mechanics and Management. Onesti G, Kim KE, Moyer JH (Editors). Grune and Stratton. New York, 1973.
- 20) Doxley JC, Smith CFC, Walker JM: Selectivity of blocking agents for pre and postsynaptic alpha-adrenoreceptors. Br. J. Pharmacol. 60: 91, 1977.
- 21) Bateman DN, Hobbs DC, Tworney TM y cols: Prazosin, pharmacokinetics and concentration effect. Eur. J. Clin. Pharmacol. 16: 177, 1979.
- 22) Mc Nair A, Rasmussen S, Nielsen PE y cols: The antihypertensive effect of prazosin on mild to moderate hypertension, changes in plasma volume, extracellular volume and glomerular filtration rate. Acta Med. Scand. 207: 413, 1980.
- 23) Reuben SR, Blake P, Gale EV. The acute haemodynamic effects of prazosin in congestive heart failure. \*

Proceedings of the European Prazosin Symposium.

Excerpta Médica. Amsterdam, Holland. p: 141, 1979.