

Prazosin Hydrochloride (Minipress®)의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

李 迎 雨 · 徐 正 燾

=Abstract=

A Clinical Study on Antihypertensive Effects of Prazosin Hydrochloride (Minipress®)

Y.W. Lee, M.D. and J.D. Seo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Seoul National University

Authors observed the antihypertensive effect of prazosin hydrochloride in 37 cases of essential hypertension and following results were obtained.

1) Results of antihypertensive therapy with prazosin in 37 hypertensive patients revealed good control in 48.7%, fair in 24.4%, poor in 18.8% and failure in 8.1% of cases. In 73.1% of the cases, good or fair control of blood pressure was resulted.

2) The daily effective doses of prazosin in the majority of patients ranged from 3 to 18 mg with an average of 8.5 mg. The antihypertensive effect of prazosin appeared after 4.7 weeks of administration.

3) The side effects during treatment with prazosin were postural dizziness in 37.8%, headache in 10.8%, weakness in 8.1%, palpitation, nausea, dry mouth and nasal congestion in 5.4% respectively. There were no side effects in 54.1% of cases.

緒 論

高血壓症에 對한 治療의 必要性은 上昇된 血壓自體에 依하여 血管障碍等 高血壓症의 모든 合併症이 誘發될 수 있으며 적절한 治療에 依하여 이러한 合併症이 豫防될 수 있고 또한 高血壓으로 인한 死亡率이 감소될 수 있다는 事實에 根據를 두고 있다¹⁾. 그러나 高血壓症의 病因 乃至 機轉이 不分明하고 異質的인 까닭에 降壓藥物療法은 任意로 選擇된 藥劑에 依하여 試行錯誤를 거쳐 經驗的으로 施行되어 왔다. 理想的인 降壓劑의 條件은 心搏出量의 減少나 循環障碍를 일으키지 않으면서 細動脈을 擴張시켜 末梢抵抗을 減少시킴으로서 充分한 降

壓效果를 보이는 것이라 할 수 있을 것이다²⁾.

Prazosin hydrochloride는 새로운 quinazoline 誘導體로서 Constantine 등³⁾에 依하여 動物實驗에서 降壓效果가 證明되었으며 高血壓患者에 대한 效果는 많은 報告에서 發表되었다⁴⁻¹⁰⁾. Prazosin의 降壓機轉은 細動脈에 對한 直接的인 血管擴張作用과 機能的인 α -受容體遮斷으로 알려져 있으며 腎血流量의 減少 또는 體位性 血管運動反射의 異常等を 招來하지 않는 것으로 알려져 있다³⁾.

著者들은 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에서 治療받은 本態性高血壓患者를 對象으로 prazosin hydrochloride의 降壓效果를 觀察하여 그 成績을 報告하는 바이다.

觀察對象 및 方法

觀察對象은 1973년 1월부터 1975년 3월 까지 서울大

*本 論文의 要旨은 1974年 11月 30日 第18次 大韓循環器學會 學術大會에서 發表했음.

**本 論文은 1975年度 서울大學校 醫科大學 附屬病院 臨床研究費의 補助를 받은 것임.

學校 醫科大學 附屬病院 內科에서 加療받은 本態性 高血壓患者 37例로 第1表에서 보는 바와 같이 男子 22例(59.5%), 女子 15例(40.5%)이었으며 年齡分布는 40代 14例(37.8%), 50代 11例(29.8%), 60代 8例(21.6%) 및 30代 4例(10.8%)의 順으로 40代가 가장 많았다.

모든 對象患者에 對하여 처음 2週間은 治療를 中斷하여 基低血壓를 確認한 후 投藥을 시작하였으며 血壓은 臥位, 坐位 및 起立位의 3體位에서 測定하였고 臥位血壓은 臥位로 約 10分間 安靜시킨후에 測定하였으며 起立位血壓은 起立位로 約 2分間 기다린 後에 測定하였다.

Prazosin의 投與는 3~6 mg을 1日量으로 시작하여 1日 3回 均等히 分服시켰으며 4週程度 觀察하여 降壓效果가 없으면 增量하였고 降壓效果가 나타나면 2~4週間的 血壓安靜期間을 기다린 뒤 增量하여 最長 60週 동안 觀察하였다.

Prazosin 投與前 高血壓의 程度는 平均 起立位 擴張期血壓을 基準하여 輕症은 起立位 擴張期血壓이 100 mmHg 以下일때, 中等症 101~115 mmHg, 重症 116~129 mmHg 및 重篤症은 130 mmHg 以上 일때로 區分하여 治療後 그 程度의 變化를 治療效果 判定의 한 基準으로 使用하였다.

降壓效果의 判定은 起立位의 擴張期血壓을 基準으로 著効(good), 有効(fair), 輕効(poor), 無効(failure)로 區分하여 著効는 治療後 起立位擴張期血壓이 90 mmHg 以下일때, 有効는 100 mmHg 以下일때, 輕効는 治療前의 高血壓程度가 治療後 好轉되었을때, 즉 重篤症이 重症으로 또는 重症이 中等症으로 好轉되었을때, 無効는 起立位 擴張期血壓의 有意한 降下가 觀察되지 않았을때로 하였다.

觀 察 成 績

Prazosin의 投與에 依한 各 體位에서의 降壓程度, 最低有效用量 및 降壓效果發現時까지의 期間은 第2表에서 볼 수 있는 바와 같다.

治療前後의 血壓을 比較하여 보면 第3表에서 볼 수 있는바와 같이 臥位에서 收縮期血壓은 治療前의 187.3 ± 16.1 mmHg에서 治療後 162.3 ± 14.5 mmHg로 有意하게($p < 0.001$) 平均 25 mmHg 下降하였고 擴張期血壓은 治療前의 117.6 ± 11.1 mmHg에서 治療後 98.9 ± 10.3 mmHg로 平均 18.7 mmHg 下降하여 역시 統計的으로 有意한($p < 0.001$) 差異를 보였다. 한편 起立位에서는 收縮期血壓이 治療前 184.6 ± 18.3 mmHg에

Table 1. Sex and age distribution of hypertensive patients

Age (yrs.)	Male	Female	Total (%)
30~39	3	1	4 (10.8)
40~49	8	6	14 (37.8)
50~59	5	6	11 (29.8)
60~69	6	2	8 (21.6)
Total(%)	22(59.5)	15(40.5)	37(100.0)

Table 3. Changes of blood pressure following the medication of prazosin hydrochloride (Mean ± S.D.)

		Systolic	Diastolic
Before treatment	Supine	187.3 ± 16.1	117.6 ± 11.1
	Standing	184.6 ± 18.3	113.8 ± 10.4
After treatment	Supine	162.3 ± 14.5*	98.9 ± 10.3*
	Standing	151.8 ± 15.6*	95.0 ± 11.6*

* $p < 0.001$

Table 4. Results of treatment with prazosin hydrochloride

Results	No. of cases	%
Good (D.B.P.* ≤ 90 mmHg)	18	48.7
Fair (D.B.P.* ≤ 100 mmHg)	9	24.4
Poor (improvement in severity)	7	18.8
Failure (no improvement)	3	8.1

* D.B.P.: diastolic blood pressure

Table 5. Side effects of prazosin hydrochloride

Side effects	No. of case	%
Postural dizziness	14	37.8
Headache	4	10.8
Weakness	3	8.1
Palpitation	2	5.4
Nausea	2	5.4
Dry mouth	2	5.4
Nasal congestion	2	5.4
Syncope	1	2.7
Insomnia	1	2.7
No side effects	20	54.1

서 治療後 151.8 ± 15.6 mmHg로 平均 32.8 mmHg 下降하여 그 差異가 統計的으로 有意하였으며($p < 0.001$) 擴張期血壓은 治療前의 113.8 ± 10.4 mmHg에서 治療

Table 2. Effects of prazosin hydrochloride in the treatment of hypertension

Case No.	Age (yrs)	Sex	Fundus (K-W)	Urine albumin	* ECG	Blood pressure				Dose (mg)	Onset of effect (wk.)
						Before Tx.		After Tx.			
						Supine	Standing	Supine	Standing		
1	47	M	II	(+)	LVH	220/120	210/110	190/100	190/ 90	15	8
2	40	M	I	(-)	LVH	200/130	200/125	180/115	170/110	6	5
3	45	F	0	(+)	WNL	165/105	160/100	150/100	150/ 90	6	4
4	31	M	I	(±)	WNL	175/120	170/120	165/115	160/110	6	5
5	44	F	II	(+)	LVH	210/125	210/120	175/115	170/110	12	6
6	46	M	II	(-)	MI	220/120	220/115	170/100	170/ 95	12	4
7	34	F	I	(±)	WNL	220/130	190/125	200/125	170/115	6	4
8	53	F	II	(-)	WNL	185/115	180/110	160/105	155/ 95	3	6
9	62	M	I	(-)	LVH	180/120	170/110	170/105	160/ 95	3	6
10	52	M	I	(-)	MI	175/115	170/115	160/100	160/100	3	2
11	42	F	II	(-)	MI	195/120	190/120	165/100	160/105	6	6
12	40	M	I	(-)	LVH	200/130	190/120	170/100	165/100	3	6
13	43	F	0	(#)	WNL	190/140	180/140	150/100	125/ 90	12	4
14	49	M	II	(+)	LVH	190/120	175/120	160/105	150/100	12	4
15	45	M	0	(-)	WNL	170/110	160/110	140/ 90	130/ 80	6	4
16	67	M	II	(#)	LVH	210/140	210/130	170/110	165/100	12	4
17	53	F	II	(-)	WNL	165/120	155/110	160/100	150/ 90	2	18
18	59	F	II	(±)	LVH	180/100	180/100	150/ 90	150/ 80	6	2
19	51	F	II	(-)	WNL	170/110	165/105	140/ 95	130/ 85	6	6
20	61	M	III	(#)	WNL	180/110	175/110	145/100	145/100	15	4
21	72	M	II	(-)	LVH	210/140	200/130	165/105	145/ 90	18	12
22	64	F	II	(-)	WNL	180/100	160/ 90	140/ 80	120/ 80	6	6
23	60	M	II	(-)	LVH	180/120	160/120	145/ 90	130/ 90	6	4
24	54	M	I	(-)	WNL	185/130	170/125	180/115	170/120	6	
25	63	M	0	(±)	WNL	185/110	180/110	150/ 85	135/ 80	6	2
26	51	F	I	(±)	LVH	170/115	160/115	140/ 90	120/ 90	6	3
27	58	M	II	(±)	LVH	210/ 95	210/ 95	180/ 90	150/ 70	15	4
28	37	M	I	(±)	WNL	175/115	170/110	160/100	150/ 95	6	6
29	45	M	II	(#)	LVH	200/120	200/115	160/105	150/100	6	5
30	44	F	I	(+)	WNL	180/120	170/115	140/100	140/ 90	15	6
31	62	F	II	(+)	LVH	170/120	160/120	155/100	150/ 95	6	3
32	52	M	I	(+)	MI	175/105	170/105	160/ 95	150/ 85	6	4
33	39	M	0	(-)	WNL	180/105	170/100	160/ 95	150/ 80	6	6
34	43	F	II	(±)	WNL	180/100	180/100	160/ 95	150/ 80	15	4
35	55	M	0	(-)	WNL	180/110	170/105	175/110	160/110	15	
36	52	F	II	(+)	LVH	200/125	190/120	180/120	170/110	15	4
37	47	M	I	(-)	WNL	170/120	160/120	170/115	150/110	6	3
Mean						187.3/117.6	184.6/113.8	162.3/ 98.9	151.8/ 95.0	8.5	4.7

*LVH: left ventricular hypertrophy, WNL: within normal limit, MI: myocardial ischemia.
Tx.:treatment

後 95.0±11.6 mmHg 로 平均 18.8 mmHg 下降하여 역
시 統計的으로 有意한 差異를 보였다(p<0.001).

起立位 擴張期血壓을 基準으로 檢討한 治療効果의 判
定結果를 보면 第4 表에서 볼 수 있는 바와 같이 起立位

擴張期血壓이 90 mmHg 以下로 下降한 例, 즉 著効가 18例(48.7%)이었고 起立位 擴張期血壓이 100 mmHg 以下로 下降한 例, 즉 有効가 9例(24.4%)이었으며 治療前 分類된 高血壓의 重症度가 治療後 好轉된 例, 즉 輕効가 7例(18.8%)이었고 無効가 3例(8.1%)로 起立位 擴張期血壓이 100 mmHg 以下로 下降한 例 즉 著効 및 有効의 合이 27例(73.1%)이었다.

有意한 降壓效果가 나타난 期間은 治療後 平均 4.7 週이었으며 빠른 例에서는 2週後에 이미 降壓效果가 뚜렷하였고 1例에서는 治療 12週後에야 뚜렷한 降壓效果가 나타났다.

Prazosin의 1日投與量은 平均 8.5 mg 이었다.

Prazosin 投與中 觀察된 副作用과 그 頻度는 第5表에서 볼 수 있는 바와 같이 起立性眩暈感이 37.8%에서 觀察되어 가장 높은 頻度를 보였으며 頭痛 10.8%, 衰弱感 8.1%, 動悸, 惡心 및 口渴等이 各各 5.4%에서 觀察되었으나 大部分의 경우 副作用의 程度가 輕하거나 一過性이었으며 副作用으로 심한 起立性低血壓이 나타나 投藥을 中止한 例가 1例 있었다. 전혀 副作用이 없었던 例는 전체의 54.1%이었다.

考 按

血管을 擴張시켜 末梢抵抗을 감소시킴으로서 效果的인 血壓降下를 일으키는 血管擴張劑에는 hydralazine, guanacydine, minoxidil, diazoxide, nitroprusside 및 prazosin 등이 있다. 이 중 minoxidil 및 guanacydine은 研究用으로만 쓰이고 있으며 diazoxide 및 nitroprusside는 注射用으로만 사용되고 있고 hydralazine만이 長期的인 高血壓治療劑로 사용되어 왔다⁹⁾. 이 중 prazosin은 最近 注目을 받고 있는 새로운 quinazoline계 제로서 Constantine 등³⁾은 動物實驗에서 降壓效果를 認定하였으며 高血壓患者에 대한 降壓效果는 여러 報告에서 認定되어 있고 Kincaid-Smith⁹⁾는 prazosin과 hydralazine을 比較하여 prazosin은 단독투여로도 效果가 있으며 副作用이 적은 有用한 降壓劑라고 報告하였다.

Prazosin의 降壓作用은 末梢血管擴張의 結果이며 이러한 末梢血管擴張은 直接的인 血管平滑筋弛緩作用 및 末梢性 交感神經의 機能的 遮斷에 起因된다고 報告되었다^{3,4)}.

Safar 등⁸⁾은 prazosin 2 mg을 5分間에 걸쳐 서서히 靜注하였을 때 注射後 30分頃에 降壓效果가 나타나기 시작하여 그 效果가 注射後 120分 以後까지 지속됨을

관찰하였고 이에 반하여 經口的으로 投與하였을 경우에는 降壓效果의 發現이 數週間 지연된다고 報告하였다. 著者의 경우에도 prazosin의 經口的 投與開始後 平均 4.7週가 經過하여야 有意한 降壓效果를 관찰할 수 있었으며 Mroczek 등¹⁰⁾은 6~8週, Vryens 등¹²⁾은 5~6週程度 經過하여야 뚜렷한 降壓效果를 觀察할 수 있었다고 報告하였다.

Lund-Johansen⁶⁾은 prazosin 長期投與時의 血力學的인 變化를 觀察하여 短期間の 觀察에서는 脈搏數 및 心搏出量에 뚜렷한 變化가 없었으나 約 1年程度 觀察하였을 때는 약간씩 上昇하는 傾向이 있었다고 報告하였으며 이때 血壓降下에 수반하여 末梢抵抗이 뚜렷하게 減少하여 運動時에는 降壓前에 比하여 22% 감소하였고 安靜時에는 17% 감소하였다고 報告하였으며 Masoni 등²⁾은 prazosin 投與時 心搏出量이 全例에서 增加하여 平均 24%의 增加를 보였으며 末梢抵抗은 全例에서 減少하여 平均 37%의 減少를 보였다고 報告하였으며 腎血流量 및 腎機能이 好轉됨을 觀察할 수 있었다고 報告하였다.

Prazosin의 治療效果를 보면 著者의 경우 起立位 擴張期血壓이 100 mmHg 以下로 下降한 例가 73.1%이었으며 Lund-Johansen⁶⁾은 78.6%, Mroczek 등¹⁰⁾은 66.7%, Venables 등¹³⁾은 64.7%, Thulin 등¹⁴⁾은 52%, Bolzano¹⁷⁾는 81%에서 만족스러운 降壓效果를 觀察할 수 있었다고 報告하였다.

著者의 경우 prazosin 投與에 依한 降壓程度를 보면 臥位에서 收縮期 및 擴張期血壓이 各各 25 mmHg 및 18.7 mmHg 下降하여 統計的으로 有意한 效果를 보였으며($p < 0.001$) 起立位에서도 收縮期 및 擴張期血壓이 各各 32.8 mmHg 및 18.8 mmHg 下降하여 역시 統計的으로 有意한 效果를 보였고($p < 0.001$) 姿勢에 따르는 降壓程度의 差異를 보면 收縮期血壓의 경우 起立位에서 약간 더 下降함을 볼 수 있었으나 擴張期血壓에서는 差異를 볼 수 없었다. 이러한 結果는 Mroczek 등¹⁰⁾이 降壓效果가 觀察된 例에서 姿勢에 따르는 血壓降下의 程度에 差異가 없었다는 報告와 상통하는 결과라 하겠으며 이는 심각한 起立性低血壓이 副作用으로 나타날 가능성이 적음을 意味한다고 할 수 있을 것이다.

Amery 등¹⁵⁾은 輕症高血壓에서 prazosin의 降壓效果를 觀察할 수 없었다고 하였으나 여러 報告에서 prazosin의 輕症 및 中等症의 高血壓에 대한 降壓效果가 認定되어 있으며^{6,15)} Kincaid-Smith⁹⁾는 重症의 高血壓患者에 對하여 propranolol 및 prazosin을 併用할 경우

우수한 降壓作用을 觀察할 수 있었다고 報告하였다. Safar 等⁸⁾, Vryens 等¹²⁾은 利尿劑를 prazosin 과 併用할 경우 降壓效果가 현저히 增加한다고 하였으며 Gottlieb 等¹¹⁾, Koch-Weser 等¹⁵⁾은 血管擴張劑를 長期投與할 때 觀察되는 여러가지 降壓에 대한 制限要因은 利尿劑 및 propranolol 의 併용으로 解決될 수 있다고 하였고 prazosin 의 降壓效果를 否認한 Amery 等¹⁵⁾도 利尿劑 및 β -受容體遮斷劑와 併用할때 나타나는 prazosin 의 效果를 重視하였다. 著者の 경우에도 例數가 적어서 이 報告에 包含시키지 않았으나 prazosin 및 polythiazide 를 併用한 例에서 우수한 降壓效果를 관찰할 수 있었다. 重症高血壓治療時 또는 prazosin 의 降壓效果가 뚜렷하지 않은 例에 대하여 利尿劑 또는 β -受容體遮斷劑를 併用하는 것은 앞으로 研究할 만한 가치가 있을 것이며 prazosin 의 効用性을 충분히 발휘시킬 수 있을 것이다.

Prazosin 의 副作用은 著者の 경우 45.9%에서 관찰할 수 있었으며 起立性眩暈感이 37.8%로 가장 많았고 그外 頭痛, 衰弱感, 動悸等의 順으로 觀察할 수 있었으며 전혀 副作用이 없었던 例가 54.1%이었다. 著者の 경우 1日用量을 失手로 한겨번에 服用한 1例에서 심한 起立性低血壓이 관찰되어 入院을 要하였으나 대부분 副作用은 그 程度가 輕하거나 一過性이었다. Bolzano 等¹⁷⁾은 prazosin 投與時 起立性低血壓이 治療 初期 數日 또는 數週後에 흔히 觀察되나 계속 投與하면 好轉된다고 하였으며 Thulin 等¹⁴⁾은 對象患者 42例中 2例에서 起立性低血壓의 程度가 심하여 投藥을 中止하였다고 報告하였다.

結 論

著者들은 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에서 治療받은 本態性高血壓患者 37例에서 prazosin hydrochloride 의 降壓效果를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Prazosin 投與에 依한 治療效果는 著効 48.7%, 有効 24.4%, 輕効 18.8% 및 無効 8.1%로 著効 및 有効의 合, 즉 起立位 擴張期血壓이 治療後 100 mmHg 以下로 下降한 例가 全體의 73.1%이었다.

2) 最低有効用量은 1日 3~18 mg 으로 平均 8.5 mg 이었으며 治療後 效果發現까지의 期間은 平均 4.7週이었다.

3) 副作用으로 起立性眩暈感, 頭痛, 衰弱感 등이 관찰되었으며 54.1%에서는 아무런 副作用도 관찰되지 않았다.

(本 研究을 爲하여 Prazosin 및 Polythiazide 를 제공한 韓國 Pfizer 에 謝意를 表한다.)

REFERENCES

- 1) Freis, E.D.: *The treatment of hypertension. Why, When, and How.* Am. J. Med., 52:664, 1972.
- 2) Masoni, A., Tonnasi, E.M., Baggioni, F. and Bagni, B.: *Hemodynamic study in men of medium-term treatment with a new aminoquinazoline antihypertensive agent (prazosin).* In; *Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent.* p 54. Editors; Cotton, D.W.K. and Nijmegen. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
- 3) Constantine, J.W., McShane, W., Scriabine, A. and Hess, H.J.: *Analysis of the hypotensive action of prazosin.* In; *Hypertension; Mechanisms and Management,* p 429. Editors; Onesti, G., Kim, K.E. and Moyer, J.H. Grune and Stratton, Inc., New York, N.Y. 1973.
- 4) Constantine, J.W.: *Analysis of the hypotensive action of prazosin.* In; *Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent.* p 16. Editors; Cotton, D.W.K. and Nijmegen. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
- 5) Cohen, B.M.: *Prazosin hydrochloride (CP-12. 299-1), an oral antihypertensive agent.* J. Clin. Pharm. 10; 408, 1970.
- 6) Lund-Johansen, P.: *Hemodynamic changes at rest and during exercise in longterm prazosin therapy of essential hypertension.* In; *Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent.* p 43. Editors; Cotton, D.W.K. and Nijmegen. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
- 7) Kincaid-Smith, P., Fang, P. and Laver, M.C.: *A new look at the treatment of severe hypertension.* Clin. Sci. Mole. Med. 45; 75s, 1973.
- 8) Safar, M.E., Weiss, Y.A., London, P.L.: *Short-term hemodynamic studies with prazosin.* In; *Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent.* p 64. Editors; Cotton, D.W.K. and Nijmegen. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.

- 9) Kincaid-Smith, P.: *Management of severe hypertension. In; Laragh's Hypertension Manual. p 787. Editor; Laragh, J.H. Yorke medical books, New York, N.Y. 1974.*
 - 10) Mroczek, W.J., and Finnerty, F.A.: *Prazosin, a double blind evaluation. In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 92. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
 - 11) Gottlieb, B., Katz, H. and Chidsey, A.: *Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade. Circulation, 45; 571, 1972.*
 - 12) Vryens, R. and Adriaensen, J.: *Double blind crossover comparative study with low doses of prazosin and methyl dopa. In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 138. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
 - 13) Venables, T.L. and Duff, R.S.: *A comparative trial of prazosin and methyl dopa. In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 111. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
 - 14) Thulin, T. et al; *Multicenter study of the antihypertensive effect of prazosin hydrochloride on mild and moderate hypertension, In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 126. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
 - 15) Koch-Weser, J.: *Correlation of pathophysiology and pharmacotherapy in primary hypertension. In; Laragh's Hypertension Manual. p 759. Editor; Laragh, J.H. Yorke medical books, New York, N.Y. 1974.*
 - 16) Amery, A., Verhiest, W., and Fagard, R.: *Double blind cross-over study with a new vasodilator-proxosin- the treatment of mild hypertension. In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 100. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
 - 17) Bolzano, K.: *Prazosin, a new quinazoline derivative in the treatment of essential hypertension. In; Prazosin, evaluation of a new antihypertensive agent. p 143. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.*
-