

С.З. ГАБИТОВ, Р.В. ЮНУСОВ, А.С. АХМАДУЛЛИНА

УДК 615.015.4:614.2

Казанский государственный медицинский университет

Казанская государственная медицинская академия

Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Сравнительная оценка эффективности и стоимости антигипертензивных препаратов

Юнусов Рустем Валентинович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

420133, г. Казань, ул. Гаврилова, д. 12, кв. 137, тел. (843) 521-44-69, e-mail: newrustem@gmail.com

Предварительное сопоставление стоимости и эффективности гипотензивной терапии является необходимым этапом для последующей оценки коэффициента фармакоэкономической эффективности (ФЭЭ). Проведенное исследование ФЭЭ иАПФ, β-адреноблокаторов и антагонистов кальция у 288 больных с артериальной гипертензией 2–3-й стадии позволило получить достоверные результаты сравнения.

Ключевые слова: эффективность, стоимость, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, антигипертензивные препараты, гипертоническая болезнь.

S.Z. GABITOV, R.V. YUNUSOV, A.S. AKHMADULLINA

Kazan State Medical University

Kazan State Medical Academy

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan

Comparative evaluation of the effectiveness and cost of antihypertensive preparations

Preliminary comparison of the cost and effectiveness of hypertensive therapy is necessary for further evaluation of the pharmacoeconomic coefficient of effectiveness (FEE). The study FEE of angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and β-adrenoblockers in 308 patients with essential hypertension of the 2-3 stages provided the most reliable comparative results.

Keywords: efficiency, cost, ACE inhibitors, calcium antagonists, b-blockers, antihypertensive drugs, hypertension.

Актуальной проблемой здравоохранения является рациональное использование лекарственных средств в медицинской практике [2, 4, 7]. С целью решения этой проблемы были разработаны методы, с помощью которых определяется степень фармакоэкономической эффективности (ФЭЭ) лекарственных средств. Наиболее распространенным методом клинико-экономического исследования является анализ по критерию «затраты — эффективность», выраженный в формуле: $K = \text{стоимость} / \text{эффективность}$ [2, 4], где K означает коэффициент фармакоэкономической эффективности (К ФЭЭ).

С математической точки зрения эта формула относится к классу многокритериальных задач оптимизации [3]. В данном случае формула содержит два критерия: стоимость и эффективность. При решении многокритериальных задач оптимизации возможно появление эффекта несравнимости результатов

исследования [3], в данном случае результатов сравнительной оценки К ФЭЭ лекарственных средств. К примеру, если препарат 1 «лучше» препарата 2 по критерию стоимости (меньшая стоимость), но «хуже» по критерию эффективности (меньший по степени лечебный эффект) или наоборот, то результаты К ФЭЭ препаратов по закону многокритериальных задач оптимизации не могут сравниваться между собой. В других случаях, когда параметры «стоимость и эффективность» одного препарата «лучше» аналогичных параметров другого препарата или «хуже», или равны при сравнении, то результаты коэффициента К ФЭЭ препаратов могут быть использованы (вариант сопоставимости). Следовательно, оценку показателей К ФЭЭ целесообразно начинать с рассмотрения отдельно показателей стоимости и отдельно показателей эффективности с целью выявления наличия или отсутствия варианта сопоставимости



результатов коэффициента К ФЭЭ сравниваемых лечебных средств.

В литературе сравнительная оценка ФЭЭ проводится без учета и рассмотрения вариантов сопоставимости и несопоставимости К ФЭЭ сравниваемых лечебных средств, поэтому изучение данного вопроса имеет практическое значение для здравоохранения.

Цель исследования: изучить и оптимизировать методику сравнительной оценки фармакоэкономической эффективности, основанной на вычислении коэффициента соотношения параметров стоимости и эффективности сравниваемых лечебных средств, на примере лечения больных гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования

Проведено изучение фармакоэкономической эффективности гипотензивных препаратов в лечении 288 больных с гипертонической болезнью 2–3-й стадии. У 208 больных проведена сравнительная оценка ФЭЭ иАПФ: квинаприла (Аккупро, Pfizer, США), эналаприла (Энап, KRKA, Словения), каптоприла (Капотен, Bristol-Myers Squibb, США). При недостаточной эффективности гипотензивной терапии иАПФ к лечению добавлялись нифедипин (20–60 мг/сут.) или гидрохлоротиазид (12,5–50 мг/сут.), или атенолол (25–100 мг/сут.), или их комбинация соответственно самостоятельному решению лечащего врача.

У 38 больных провели оценку ФЭЭ бисопролола и атенолола; 19 больных лечились бисопрололом (Бисогамма, Worwag Pharma, Германия) в суточной дозе 5–10 мг и 19 больных получали атенолол 50–100 мг/сут. При недостаточной гипотензивной эффективности β-адреноблокаторов к лечению добавлялись нифедипин (20–60 мг/сут.) или гипотиазид (12,5–25 мг/сут.), или эналаприл (5–20 мг/сут.), или их комбинация соответственно самостоятельному решению лечащего врача.

У 42 больных провели сравнительную оценку ФЭЭ двух лекарственных форм амлодипина: у 21 больного — оригинального препарата норваск (Pfizer, США) и у 21 больного — генерического препарата корвадил (Unichem Laboratories Ltd, Индия). При недостаточной гипотензивной эффективности к лечению добавляли иАПФ (эналаприл или каптоприл) или диуретики (гидрохлоротиазид), или бета-адреноблокаторы (атенолол), или их комбинация соответственно самостоятельному решению лечащего врача.

Помимо ФЭЭ отдельно учитывали соотношение параметров гипотензивного эффекта и стоимости гипотензивной терапии с целью определения вариантов сопоставимости и несопоставимости результатов К ФЭЭ. Гипотензивный эффект оценивали по величине среднего АД, которую вычисляли по формуле: $AD_{\text{среднее}} = (2AD_{\text{д}} + AD_{\text{с}}) / 3$, где АД_д — диастолическое артериальное давление, АД_с — систолическое артериальное давление [6]. Учитывали разницу между исходным значением среднего АД (до лечения гипотензивными препаратами) и средним АД к концу гипотензивного лечения (перед выпиской из стационара).

При анализе полученных данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. Проводилось сравнение групп с использованием непараметрического метода (критерий Вилкоксона) [5].

Результаты исследования ФЭЭ иАПФ и их обсуждение

При оценке К ФЭЭ препаратов по величине суточной стоимости лечения иАПФ было выявлено, что в группе больных, леченных эналаприлом, коэффициент К оказался наименьшим

— 0,26 ± 0,028 руб./мм рт. ст. по сравнению с каптоприлом — 0,37 ± 0,029 руб./мм рт. ст. (P=0,003) и квинаприлом — 0,45 ± 0,029 руб./мм рт. ст. (P=0,000003). Разница между К ФЭЭ квинаприла и каптоприла оказалась недостоверной (P=0,136). Проводимое таким образом сравнение препаратов по К ФЭЭ показывает, что эналаприл превосходит каптоприл и квинаприл по фармакоэкономическому эффекту, так как К ФЭЭ (стоимость единицы гипотензивного эффекта) у эналаприла оказался меньшим.

Если провести оценку ФЭЭ по предлагаемой нами методике, получаем другие результаты и, соответственно, выводы. При сравнении отдельно суточной стоимости лечения препаратами и отдельно гипотензивного эффекта препаратов в изучаемых группах больных видно, что большей стоимостью суточной терапии обладает квинаприл (12,51 ± 0,54 руб./сутки), меньшей — каптоприл (7,38 ± 0,50 руб./сутки) (P=0,0001) и наименьшей — эналаприл (4,19 ± 0,24 руб./сутки, (P=0,0001). В то же время наибольший гипотензивный эффект проявился в группе больных, получавших квинаприл, и составил 31,63 ± 1,33 мм рт. ст., тогда как при лечении эналаприлом — 23,21 ± 1,62 мм рт. ст. и каптоприлом — 23,44 ± 1,40 мм рт. ст. Разница между показателями квинаприла и эналаприла, квинаприла и каптоприла оказалась достоверной (P=0,0042; P=0,0053 соответственно), а показателей эналаприла и каптоприла недостоверной (P=0,849). Оценка соотношения показателей стоимости и эффективности до определения К ФЭЭ позволила выявить следующее: если рассматривать соотношение параметров ФЭЭ эналаприла и каптоприла, то оно соответствует варианту сопоставимости К ФЭЭ препаратов, когда эффективность препаратов не отличается, а суточная стоимость имеет статистически достоверную разницу (вариант минимизации стоимости по принятым стандартам исследования ФЭЭ). Следовательно, в этом случае по результатам К ФЭЭ эналаприла и каптоприла можно выделить эналаприл как препарат с большей ФЭЭ по сравнению с каптоприлом. При анализе квинаприла с эналаприлом и квинаприла с каптоприлом оказалось, что эти соотношения соответствуют варианту несопоставимости результатов К ФЭЭ, так как квинаприл, с одной стороны, наиболее дорогостоящий препарат в исчислении суточной стоимости его применения, а с другой, лечение им сопровождается наибольшим гипотензивным эффектом. Следовательно, в этом случае выбор лекарственного средства не может быть основан на результатах К ФЭЭ. Он может определяться конкретными клиническими задачами или дальнейшим расширенным исследованием затрат на лечение.

Мы провели дальнейшее более углубленное фармакоэкономическое исследование. В оценку стоимости лечения была включена стоимость всех гипотензивных препаратов, использованных в период стационарного лечения в качестве дополнительной гипотензивной терапии. Анализ показал, что стоимость всей гипотензивной терапии в группе, получавших эналаприл, была наименьшей и равнялась 121,35 ± 12,15 руб. (P<0,001), в группе больных, принимавших каптоприл, — 255,11 ± 31,35 руб., квинаприл — 309,48 ± 21,18 руб. (P<0,012). Если сравнить отдельно параметры гипотензивной эффективности исследуемых групп пациентов и отдельно стоимости всей гипотензивной терапии, то выявляется вариант сопоставимости результатов коэффициента ФЭЭ у групп, получавших эналаприл и каптоприл, который соответствует варианту минимизации затрат, когда эффективность препаратов не отличается и имеется разница в стоимости. Результаты К ФЭЭ составили: эналаприл — 6,40 ± 0,57 руб./мм рт. ст. и каптоприл — 11,21 ± 1,06 руб./мм рт. ст. (P<0,0046), и они могут быть приняты в расчет при сравнении препаратов. Показатель К ФЭЭ квинаприла оказался равным 11,4 ± 8,21 руб./мм рт. ст.



и не отличался от результата каптоприла. Однако он не может быть использован при сравнении с показателями каптоприла и эналаприла, так как соответствует варианту несопоставимости. Гипотензивный эффект в группе больных, принимавших квинаприл, был максимальным, но и стоимость всей гипотензивной терапии этой группы была также выше, то есть выявляются разнонаправленные соотношения клинических и экономических показателей [3].

Мы провели дальнейшее ФЭЭ исследование, в которое были включены стоимость всех гипотензивных препаратов, использованных в период лечения в стационаре, и стоимость всех койко-дней, проведенных больными в клинике. Полученные результаты показали, что затраты при лечении квинаприлом на 1 больного составили 4623,27 +/- 153,15 руб., эналаприлом — 4768,73 +/- 148,69 руб. и каптоприлом — 5177,08,9 +/- 199,92 руб. Разница в показателях оказалась статистически недостоверна ($P > 0,05$), хотя и была отмечена большая стоимость лечения каптоприлом (более чем на 400 рублей на 1 больного). Следует отметить, что больные, принимавшие квинаприл, выписывались раньше, и средняя продолжительность пребывания больных в клинике в среднем составила 15,9 +/- 0,5 дня (95% CI: 14,93-17,03), тогда как при лечении эналаприлом — 17,2 +/- 0,5 дня (95% CI: 16,16-18,28) и каптоприлом — 18,2 +/- 0,7 дня (95% CI: 16,89-19,57). Следовательно, соотношение критерия стоимости не отличается, но имеется разница в гипотензивной эффективности препаратов. При таком соотношении стоимости и эффективности К ФЭЭ соответствуют сопоставимому варианту. Таким образом, последующее исследование затрат позволило преодолеть несопоставимость результатов К ФЭЭ. Расчеты показали, что при этом варианте учета затрат лечения наименьшим значением К ФЭЭ обладал квинаприл — 171,21 +/- 9,76 руб./мм рт. ст. как по отношению к эналаприлу 286,67 +/- 24,84 руб./мм рт. ст., так и по отношению к каптоприлу — 274,50 +/- 19,77 руб./мм рт. ст. ($P < 0,002$; $P < 0,003$ соответственно).

Полученные данные позволяют констатировать, что более углубленное исследование экономических затрат в лечении больных может дать дополнительные результаты фармакоэкономической оценки. В данном случае лечение квинаприлом оказалось не только наиболее эффективным в снижении АД, но и менее затратным по сравнению с лечением эналаприлом и каптоприлом вследствие сокращения длительности пребывания больного в стационаре. С другой стороны, если рассматривать препараты без учета койко-дней, то есть перевести наши рассуждения в плоскость их применения в амбулаторных условиях, в этом случае выбор препарата будет основываться на других принципах. Если рассматривать эналаприл и каптоприл, то эналаприл превосходит по своим фармакоэкономическим показателям и К ФЭЭ, и этот вывод имеет право на существование, так как у нас есть вариант сопоставимости фармакоэкономических параметров (стоимость и эффективность) сравниваемых лекарственных средств. Однако, если рассматривать квинаприл и эналаприл, соотношение фармакоэкономических параметров соответствует варианту несопоставимости, когда К ФЭЭ не может быть использован для определения фармакоэкономического превосходства. В этом случае выбор препарата в лечении больного в поликлинических условиях может быть определен степенью тяжести артериальной гипертонии. При тяжелой АГ целесообразно использовать квинаприл как препарат с большей гипотензивной эффективностью, хотя и большей стоимостью лечения. Однако при легкой или средней степени тяжести артериальной гипертонии наиболее оправданным, с точки зрения фармакоэкономики, будет использование эналаприла.

Результаты исследования ФЭЭ бисопролола и атенолола и их обсуждение

Гипотензивный эффект в 1-й группе (бисогамма) равнялся 32,3 +/- 3,4 мм рт. ст. (95% CI: 24,2-38,4), а во 2-й группе (атенолол) составлял 24,7 +/- 3,4 мм рт. ст. (95% CI: 19,0-30,5) ($P = 0,18$). Суточная стоимость лечения бисогаммой составила 4,5 +/- 0,4 руб. (95% CI: 3,7-5,3), атенололом — 1,1 +/- 0,1 руб. (95% CI: 0,8-1,4) ($P = 0,001$). Соответственно, К ФЭЭ бисогаммы составил 0,17 +/- 0,02 руб./мм рт. ст. (95% CI: 0,13-0,21) и К ФЭЭ атенолола равнялся 0,05 +/- 0,01 руб./мм рт. ст. (95% CI: 0,03-0,07) ($P = 0,0052$). Если учесть, что по параметру гипотензивного эффекта препараты не отличаются, то мы имеем вариант сопоставимости показателей К ФЭЭ сравниваемых препаратов и они могут быть приняты в расчет.

Стоимость лечения всеми гипотензивными препаратами на 1 больного за весь период стационарного лечения в 1-й группе (бисогамма) составила 141,1 +/- 26,7 руб. (95% CI: 85,03-197,17), а во 2-й группе (атенолол) — 176,4 +/- 28,4 руб. (95% CI: 116,76-236,04) ($P = 0,14$). Получен вариант сопоставимости, когда исследуемые параметры препаратов не отличаются. Соответственно, К ФЭЭ при учете стоимости всей гипотензивной терапии у 1-й группы (бисогамма) равнялся 5,6 +/- 1,3 руб./мм рт. ст. (95% CI: 2,8-8,5), а у 2-й группы (атенолол) — 7,8 +/- 1,1 руб./мм рт. ст. (95% CI: 5,3-10,4) ($P = 0,07$).

Сумма стоимости лечения всеми гипотензивными препаратами и стоимости проведенных в стационаре койко-дней в 1-й группе (бисогамма) составила на 1 больного 4276,4 +/- 353,5 руб. (95% CI: 3534,1-5018,7), а во 2-й группе (атенолол) — 5007,9 +/- 287,9 руб. (95% CI: 4403,3-5612,7) ($P = 0,14$). Получен вариант сопоставимости показателей К ФЭЭ исследуемых препаратов. Среднее количество койко-дней госпитализации в 1-й группе составило 15,3 +/- 1,2 дня (95% CI: 12,7-17,9), а во 2-й — 17,9 +/- 1,0 дня (95% CI: 15,8-20,0) ($P = 0,09$). Соответственно, К ФЭЭ в этом случае у 1-й группы (бисогамма) составил 167,5 +/- 23,6 руб./мм рт. ст. (95% CI: 117,8-217,1), а К ФЭЭ 2-й группы (атенолол) — 262,8 +/- 42,6 руб./мм рт. ст. (95% CI: 173,7-352,4) ($P = 0,05$). В этом случае данные К ФЭЭ также могут быть приняты в расчет при сравнении препаратов.

Полученные данные позволяют констатировать, что углубленный учет экономических затрат позволяют расширить представления о фармакоэкономических параметрах сравниваемых препаратов. В случае учета суточной стоимости атенолол превосходит по К ФЭЭ, однако это превосходство теряется при учете стоимости всей гипотензивной терапии, используемой в дополнение к исследуемым препаратам. Более того, когда были учтены затраты пребывания больных в стационаре (стоимость койко-дня), препарат бисогамма оказался по показателям коэффициента ФЭЭ наиболее выгодным β -адреноблокатором в лечении больных артериальной гипертонией вследствие сокращения сроков пребывания больных в клинике.

Результаты исследования ФЭЭ корвадила и норваска и их обсуждение

Гипотензивный эффект корвадила составил 30,55 +/- 2,72 мм рт. ст., а норваска — 31,9 +/- 3,01 мм рт. ст. ($P = 0,81$). Суточная стоимость лечения корвадиллом составила в среднем 6,35 +/- 0,49 руб., норваском — 24,32 +/- 2 руб. ($P = 0,00006$). Полученное соотношение параметров соответствует варианту сопоставимости, так как гипотензивный эффект препаратов одинаков. Следовательно, результаты К ФЭЭ могут быть приняты в расчет. Значения К корвадила оказались меньшим (0,25 +/- 0,03 руб./мм рт. ст.) по сравнению с показателем К ФЭЭ норваска (0,85 +/- 0,08 руб./мм рт. ст.), и эта разница оказалась статистически достоверной ($P = 0,006$). При оцен-



ке стоимости всей антигипертензивной терапии, назначенной за период пребывания больного в стационаре, получили, что в группе больных, леченных корвадиллом, она была равной 254,36 +/- 28,12 руб., а в группе пациентов, получавших норваск, — 608,24 +/- 63,44 руб. (P=0,0004). Коэффициент ФЭЭ при учете стоимости всех антигипертензивных препаратов составил у корвадила 9,47 +/- 1,33 руб./мм рт. ст., у норваска — 20,23 +/- 2,03 руб./мм рт. ст. (P=0,001). С учетом суммы стоимости всей антигипертензивной терапии и стоимости койко-дней госпитализации было найдено, что у корвадила она составила 5345,79 +/- 301,96 руб., у норваска — 5493,95 +/- 422,84 руб. Разница между ними оказалась недостоверной (P=0,61). Количество койко-дней пребывания больных в отделении оказалось одинаковым: корвадил — 18,86 +/- 1,05 дня, норваск — 18,09 +/- 1,4 дня (P=0,72). Результаты: К ФЭЭ составил у корвадила 209,2 +/- 22,92 руб./мм рт. ст., а у норваска — 197 +/- 21,8 руб./мм рт. ст. (P=0,8).

Сопоставление параметров стоимости и эффективности исследуемых препаратов показало, что их соотношение соответствует варианту сопоставимости, когда результаты К ФЭЭ могут быть приняты в расчет (вариант сопоставимости). Исследование показателей корвадила и норваска показало, что корвадил при учете суточной стоимости препарата и дополнительной антигипертензивной терапии, назначенной для достижения целевых величин артериального давления, дал лучшие показатели фармакоэкономической эффективности. При учете стоимости койко-дней, проведенных больными в стационаре, значения коэффициентов ФЭЭ исследованных препаратов не отличались.

Выводы

1. Сопоставление составляющих параметров фармакоэкономической оценки стоимости и эффективности позволило выделить варианты сопоставимости и несопоставимости коэффициентов ФЭЭ сравниваемых лекарственных средств.

2. Всесторонний учет затрат лечения (стоимость дополнительных средств лечения, стоимость пребывания больных в стационаре и др.) увеличивает вероятность выявления сопоставимого варианта коэффициентов ФЭЭ сравниваемых лекарственных средств.

3. При сохранении варианта «несопоставимости» коэффициент ФЭЭ не может быть использован для сравнения лечебных средств и прерогатива препарата должна быть основана отдельно по показателям клинического эффекта и отдельно по экономическим затратам. В тяжелых случаях заболевания предполагается применение более эффективного, но и более затратного препарата в лечении больного, а в случаях легкого течения заболевания наиболее оправданным будет использование препарата с меньшей клинической эффективностью и в то же время меньшей стоимостью его применения.

4. Предложенная методика предварительного сопоставления фармакоэкономических параметров сравниваемых препаратов позволила повысить точность оценки фармакоэкономической эффективности иАПФ, β -адреноблокаторов и антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертензией.

5. Коэффициенты фармакоэкономической эффективности эналаприла и каптоприла при сравнительной оценке соответствовали варианту сопоставимости, и по их результатам можно констатировать, что большей фармакоэкономической эффективностью в лечении больных артериальной гипертензией обладает эналаприл. Данные коэффициента ФЭЭ при сравнении эналаприла и квинаприла не могут быть использованы, так как соответствуют варианту несопоставимости. Вариант несопоставимости преодолевается, если в оценку стоимости лечения включается стоимость койко-дней. Поэтому выбор препарата

при сравнении эналаприла и квинаприла определяется условиями лечения больного (амбулатория или клиника).

6. Бисопролол (бисогамма) по своему фармакоэкономическому эффекту в лечении больных артериальной гипертензией превосходит ателолол вследствие меньших затрат на дополнительную гипотензивную терапию и снижения длительности пребывания больных в стационаре.

7. Сравнительное исследование фармакоэкономической эффективности корвадила и норваска показало, что корвадил при учете суточной стоимости препарата и дополнительной антигипертензивной терапии, назначенной для достижения целевых величин артериального давления, имеет лучшие показатели фармакоэкономической эффективности. Однако это преимущество утрачивается при учете длительности пребывания пациентов в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Ольбинская Л.И., Быков А.В. // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — 6 (2). — С. 83-85.
2. Вентцель Е.С. Исследование операций: задачи, принципы, методология. — М., 2004.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. — М., 2004.
4. Гиляревский С.Р. // Экономика здравоохранения. — 2001. — № 9. — С. 19-22.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2002.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. — М., 2003.
7. Peter J. Neumann, Sc.D., Allison B. Rosen, M.D., Sc.D., and Milton C. Weinstein, Ph.D. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol.353. — P. 1516-1522.

Комментарий редакции

В последние годы обсуждается эффективность применения ателолола при лечении артериальной гипертензии (АГ). В Британских рекомендациях (2006) по лечению АГ указано, что β -блокаторы не могут быть рекомендованы как основная терапия АГ, не показаны как препараты первого ряда у больных старше 60 лет. Появились данные о том, что β -адреноблокатор ателолол не обладает кардиопротективными свойствами у пациентов после инфаркта миокарда (ухудшает микроциркуляцию в гипертрофированном миокарде), повышает частоту мозговых инсультов (OR=1,26) (L.H. Lindholm et al., 2005). Эти же данные опубликованы в работах И.А. Латфуллина (2008), Carlberg (2004), Vaxter (2007). Кроме того, сочетание β -адреноблокаторов и диуретиков (гипотиазид) относится к нереконструируемым комбинациям при лечении АГ.