

Вилдаглиптин: первый инновационный ингибитор ДПП-4

Эдвин Виллхауэр (Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA)
под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова

В статье представлен обзор этапов научного поиска новой молекулы для лечения сахарного диабета 2 типа — ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) вилдаглиптина — компанией «Новартис». Представлены данные о специфичности и селективности действия данной молекулы, а также данные сравнительного анализа с другими препаратами этой группы (ситаглиптином).

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), вилдаглиптин, Новартис

Vildagliptin: the first innovative DPP-4 inhibitor

Wilhauer E.

Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA

A review of the main stages of investigation undertaken by Novartis Pharmaceuticals in search of a new molecule for the treatment of type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor (Vildagliptin). The data on specificity and selectivity of the action of this molecule are presented along with the results of its comparison with another agent of this group (sitagliptin).

Key words: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, vildagliptin, Novartis

Далеко не все представляют себе, насколько тернист путь ученого к созданию новых лекарственных препаратов. Процесс изобретения и вывода новых молекул на рынок полон препятствий и напоминает езду на американских горках с высоченными взлетами и глубокими падениями.

Выбор кандидата для нового лекарства очень сложен. Открытию новой эффективной молекулы предшествует масса неудач, скрытых в лабораториях и невидимых общественности. На рынок выходят победители — молекулы, преодолевшие все преграды на пути к пациенту, доказавшие свою эффективность и безопасность в большом количестве клинических испытаний.

Изобретению каждой молекулы предшествуют долгие исследования в области механизмов развития заболевания, на коррекцию которых будет направлено будущее лекарство.

Ранее наибольший интерес на поле сахароснижающих препаратов представляло создание более эффективных сенситайзеров к инсулину. В настоящий момент фокус исследований сместился к самой сути патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2), а именно — дисфункции островковых клеток поджелудочной железы. Важно понимать, что для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе необходимо как достаточное количество инсулина, так и нормальное количество глюкагона. При дисфункции β - и α -клеток возникает дисбаланс инсулин/глюкагон, и избыточная секреция глюкагона α -клетками приводит к высвобождению эндогенной глюкозы клетками печени и усилению гипергликемии. В то же время имеющаяся при СД2 инсулинорезистентность проявляется в снижении утилизации глюкозы тканями, повышении секреции инсулина для компенсации гликемии, что приводит к истощению оставшихся резервов поджелудочной железы.

Так как современные сахароснижающие препараты не могут остановить прогрессирующее снижение островковой функции, то перед учеными стояла задача найти средство, обеспечивающее протекцию уязвимым β -клеткам. Их взгляды обратились к инкретинам — гормонам желудочно-кишечного тракта, вырабатываемым в ответ на прием пищи и вызывающим стимуляцию секреции инсулина.

La Vague и Still впервые предложили термин «инкретины» в 1930 г. В конце 1980-х гг. прошлого века несколько исследовательских групп в разных странах мира совершенно независимо друг от друга установили, что наиболее мощным инкретином у людей является вещество, подобное глюкагону, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Его секреция происходит только

при поступлении в организм нутриентов, в основном углеводов, что обуславливает глюкозозависимое действие инкретинов. В физиологической концентрации ГПП-1 воздействует именно на островковые клетки: он усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, ингибирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, улучшает утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканями [1]. Но, что самое важное, помимо быстрых эффектов ГПП-1 в экспериментальных работах было доказано положительное влияние инкретин на биосинтез инсулина, дифференциацию и снижение апоптоза β -клеток [2]. Это позволяет не только контролировать заболевание в настоящий момент, но и замедлить прогрессирование СД2.

Существенным недостатком ГПП-1 является его быстрое разрушение (в течение 2 минут) под действием фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). При микрографии, окрашенной иммуногистохимическим методом подвздошной кишки человека, видно, как ГПП-1 сохраняется в клетках кишки в активной (7-36) форме амида, но деградирует под действием фермента ДПП-4 сразу же, как только попадает в кровеносные сосуды в области внутренней выстилки эндотелия. Соответственно, в кровоток ГПП-1 попадает в основном в своей неактивной (9-36) форме. Действительно, исследования на изолированной подвздошной кишке свиньи показали, что более чем 50% только что образованного ГПП-1 разрушается к тому времени, как он покидает местную венозную капиллярную сеть [3].

В эксперименте ингибирование ДПП-4 повышает уровень циркулирующего ГПП-1 в 4-5 раз. Клиническое приложение эта идея получила в 1995 г., когда Jens Holst и Caroline Deacon предложили использовать ингибиторы ДПП-4 в лечении СД2. Через неделю после опубликования статьи Holst and Deacon компания «Новартис» начала программу по изучению ДПП-4 в клинических исследованиях.

С самого начала «Новартис» имела очень сильные инструменты для разработки нового, селективного, мощного ингибитора ДПП-4. Фермент ДПП-4 был очень хорошо изученным веществом из класса сериновых протеаз, которое изучалось еще со времен его открытия в 1966 г. Хорошо изучив ингибирование сериновых протеаз на многочисленных тестах к началу 80-х гг. XX века, ученые уже много знали о специфичности субстрата, а также уже выделили несколько вариантов ингибиторов — в основном без лекарственных свойств и не селективных.

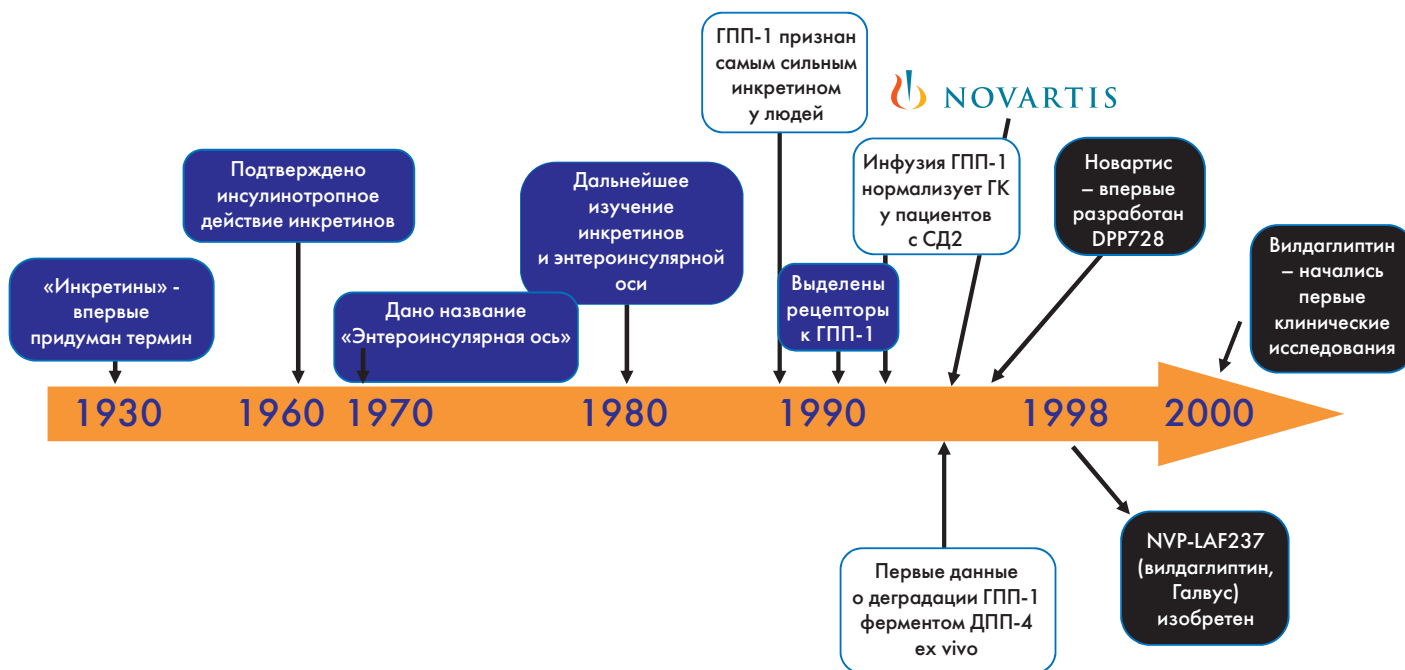


Рис. 1. Этапы синтеза вилдаглиптина

Детальный скрининг для подбора ингибитора DPP-4 производился на обширной научной базе. Группа ученых «Новартис» проделала огромный труд по литературному поиску, получая данные по десяткам тысяч веществ каждый день. В итоге учеными был выбран новый химико-органический подход к синтезу (комбинаторная химия), который значительно ускорил процесс создания нового вещества.

С помощью комбинаторной химии удалось выделить субстанцию с ингибиторными свойствами, потратив на создание тестовых образцов всего 5 месяцев поисков. Без такой технологии синтеза это задание отняло бы у исследователей более 2-х лет работы классическими методами. Необходимо было создать вещество, формирующее ковалентную химическую связь в активном центре фермента DPP-4, так как только ковалентная связь могла обеспечить 100-процентную защиту ГПП-1 от деградации. DPP728 стал первым препаратом для клинического развития и первым ингибитором DPP-4, разработанным для людей.

Первые клинические данные по использованию DPP728 были представлены на ежегодном конгрессе АДА (Американская диабетическая ассоциация) в 2000 г. Препарат продемонстрировал полное ингибирование DPP-4 в дозе 100 мг в течение нескольких часов, около 50% ингибиторной активности сохранялось через 6 часов [4].

«Новартис» оказалась первой компанией, которая продемонстрировала, что ингибирование DPP-4 повышает уровень

активного ГПП-1 у людей (результаты 1-й фазы). Исследователями было показано, что циркулирующий уровень ГПП-1 на фоне приема плацебо после еды повышается в сравнении с состоянием натощак. Концентрация ГПП-1 поднималась в 2 раза при использовании ингибитора DPP-4 по сравнению с плацебо. Однако теоретически ожидаемого 4-5-кратного повышения уровня ГПП-1 не удалось добиться. Это наблюдение впоследствии было объяснено наличием отрицательной обратной взаимосвязи, которая обеспечивает строгий контроль за уровнем ГПП-1. Хорошо известно, что сверхфизиологический уровень ГПП-1 вызывает тошноту или рвоту, как это отмечается при применении миметиков ГПП-1.

Показанные на конгрессе АДА в 2002 г. результаты 2-й фазы клинических испытаний – снижение гликемии на фоне терапии DPP728 – впервые доказали, что ингибиторы DPP-4 являются мощными препаратами в терапии СД2. Данные демонстрировали снижение суточной гликемии натощак и постпрандиально [5]. Снижение уровня сахара в крови оказалось сравнимым с эффектом основных сахароснижающих препаратов через 4 недели терапии среди «наивных» пациентов.

Ученые фокусировались не только на поддержке клинической программы развития DPP728, но и на улучшении свойств его химической стабильности, одновременно повышая период полужизни ингибитора DPP-4. Эти исследования в мае 2008 г. привели к созданию вещества, который оказался как минимум в 30 раз более стабильным химически, чем DPP728. Вещество

Протеазы	Способ связывания	Концентр. (103M-1s-1)	Коэфф. (s-1)	E-I t1/2 (мин.)	Ki (nM)
DPP-2	нет	НД	НД	НД	>20,000
DPP-4	медленно и сильно	70	2,5 X10 ⁻⁴	55 [†]	3,0 ± 0,3
DPP-8	быстро	*	*	<0,1	810 ± 40
DPP-9	быстро	*	*	<0,1	95 ± 15
FAP alpha	очень слабо	ND	ND	ND	9,900 ± 300

Кинетика ингибирования

Период полураспада комплекса Фермент-Ингибитор

Аффинность связывания

Рис. 2. Специфичность ингибирования DPP-4 вилдаглиптином

получило название «вилдаглиптин». Этапы научного пути от открытия инкретинов до создания молекулы вилдаглиптина представлены на рисунке 1.

Само название «вилдаглиптин» состоит из нескольких частей. Как первооткрыватель, компания «Новартис» получила право назвать новый класс: все ингибиторы ДПП-4 получили имя «глиптины». «Гли» — приставка ВОЗ для сахароснижающих препаратов; «тин» — обозначение ингибиторов ферментов. За буквами «д», «а», «п» стоит обозначение дипептидиламинопептидазы. А «вил» — скромный вклад от группы исследователей (Вилдхауэр).

Вилдаглиптин имеет в 2,5 раза более длительный период полужизни по сравнению с DPP728 [6]. Ключ к уникальности вилдаглиптина лежит в его более замедленной скорости диссоциации, которая основана на ковалентном связывании комплекса в активном центре ДПП-4. При этом вилдаглиптин с высокой специфичностью блокирует активный центр именно ДПП-4, но не родственных протеаз, в частности ДПП-8 и ДПП-9 [7]. В действительности вилдаглиптин является не ингибитором ДПП-4, а его субстратом с очень сильной кинетикой связывания и очень медленной скоростью диссоциации (рис. 2).

В 2004 г. в исследованиях 2-й фазы клинических испытаний препарата было доказано, что через 4 недели терапии вилдаглиптином у пациентов с СД2 повышается концентрация ГПП-1 в плазме крови, что приводит к снижению уровня глюкозы и поддержанию уровня инсулина на необходимом уровне [8]. А сохранение достаточного уровня инсулина на фоне постоянно изменяющегося уровня гликемии является основным условием улучшения функции β -клеток.

Через несколько лет после создания вилдаглиптина на рынке появился ситаглиптин — нековалентный ингибитор ДПП-4. Отсутствие у ситаглиптина ковалентной связи в активном центре

фермента сказалось на быстрой скорости диссоциации с рецептором — менее 10 секунд, тогда как для вилдаглиптина она составляет около 55 минут.

Как показано в статье Marfella R., опубликованной в апреле 2010 г., существует разница между влиянием вилдаглиптина и ситаглиптина на уровень секреции ГПП-1. Различие заключается во влиянии препаратов на показатель средней амплитуды перепадов гликемии (САПГ) — параметр, который оценивает колебания гликемии в течение суток. Суточные колебания гликемии тесно связаны с развитием окислительного стресса — основным механизмом, который лежит в основе развития осложнений диабета. В исследовании Marfella САПГ оказалась меньшей на фоне терапии вилдаглиптином в сравнении с ситаглиптином [9].

Как ученому, работающему в тесном сотрудничестве с компанией «Новартис», мне очень приятно, что именно эта компания была первой, кто продемонстрировал потенциал ингибиторов ДПП-4 в терапии СД2. Вилдаглиптин (Галвус) был специально разработан в качестве высокоселективного ингибитора ДПП-4. Препарат имеет наибольшее время полужизни комплекса фермент-ингибитор (~55 мин.), что обеспечивает эффективное блокирование ДПП-4 и позволяет значительно увеличить уровень активного ГПП-1 в циркуляции. Существенное снижение гликемии, глюкозозависимое действие, отсутствие гипогликемий и серьезных побочных эффектов при применении вилдаглиптина позволяют надеяться на то, что он займет достойное место в терапии СД2. А полученные доклинические данные по пролиферации и неогенезу β -клеток, а также по снижению их апоптоза обеспечат потенциал ингибиторов ДПП-4 замедлять прогрессирование заболевания.

Согласие автора на публикацию перевода статьи в журнале «Сахарный диабет» получено от 10 сентября 2010 г.

Литература

1. Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — 26. — P. 2929–2940.
2. Wang Q., Li L., Wong V., Rhodes C., Brubaker P.L. Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells // *Diabetologia*. — 2004. — 47(3). — P. 478–487.
3. Hansen L., Deacon C., Ørskov C., et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine // *Endocrinology*. — 1999. — 140. — P. 5356–5363.
4. Rothenberg P., Kalbag J., Smith H., Gigerich R., et al. Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-Dpp 728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans // *Diabetes*. — 2000. — 49 (Suppl 1). — A 39.
5. Ahren B., Simonsson E., Larsson H., Landin-Olsson M., et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2002. — 25. — P. 869–875.
6. Villhauer E., Brinkman J., Naderi G., Burkey B., et al. 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl] amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties // *J. Med. Chem.* — 2003. — 46. — P. 2774–2789.
7. Burkey B.F., Russell M., Wang K., et al. Vildagliptin displays 'slow tight-binding' to DPP-4, but not DPP-8, or DPP-9 // *Diabetologia*. — 2006. — 49(suppl 1): P. 485–486.
8. Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A., et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 2078–2084.
9. Marfella R., Barbieri M., Grella R., et al. Effects of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily // *Diabetes Complications*. — 2010. — 24(2). — P. 79–83.