

УДК 615.03:616-056.52

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Оригинальная статья | Original article



Портфель активных разработок фармакотерапии ожирения: анализ данных реестра ClinicalTrials.gov

Р.И. Ягудина¹, Д.С. Цапко²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Независимый исследователь, Москва, Российская Федерация

✉ Ягудина Роза Исмаиловна yagudina_r_i@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Успех агонистов рецепторов инкретинов изменил стандарт фармакотерапии ожирения и стимулировал как развитие инкрементальных инноваций уже существующих препаратов, так и поиск веществ с принципиально новыми механизмами действия. В условиях быстрой диверсификации портфеля разработок его систематический мониторинг необходим для прогнозирования терапевтических горизонтов и за-благовременной подготовки системы здравоохранения к внедрению новых подходов.

ЦЕЛЬ. Комплексный анализ активного портфеля клинических разработок фармакотерапии ожирения по ключевым параметрам: распределение по фазам клинических исследований, вид молекулярных мишеней, оценка коморбидных исходов и полнота раскрытия фармакологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные реестра ClinicalTrials.gov. Из 726 записей активного портфеля разработок отобраны 475 активных интервенционных исследований препаратов против ожирения, охватывающих 210 действующих веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена структурная асимметрия портфеля: радикальные инновации составили 7,6% (16 веществ), инкрементальные – 21,0% (44), не раскрыт механизм действия – 44,8% (94). Обнаружен трансляционный барьер: неинкретиновые препараты не преодолели рубеж II фазы клинических исследований, тогда как в фазах III–IV доминируют агонисты рецепторов инкретинов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), также аналоги амилина. Радикальные мишени направлены на преодоление потери мышечной массы (ингибиторы рецептора активина II типа) и рецидива ожирения, а также на модуляцию независимых осей регуляции массы тела: центральную (ингибитор ингибитор моноаминоксидазы В), эндоканнабиноидную и печеночную (РНК-интерференция гена *INHBE*). Инкрементальные инновации представлены моно- и мультиагонистами рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона, а также коагонистами амилина и ГПП-1. Отмечена смена парадигмы: в 18,7% (89) исследований первичной точкой служат коморбидные исходы (сердечно-сосудистые – 25,8%, углеводный обмен – 24,7%). Ведущими спонсорами разработок поздних фаз явились Eli Lilly и Novo Nordisk (90 исследований). Более половины (245) исследований сосредоточено в США. Китайский сегмент (117 исследований) сфокусирован на масштабировании валидированных подходов без создания принципиально новых мишеней; при этом 26 из 94 веществ с нераскрытым механизмом действия (27,7%) разрабатываются под ведущим спонсорством китайских организаций.

ВЫВОДЫ. Выявленный трансляционный барьер определяет среднесрочные перспективы фармакотерапии ожирения: в ближайшие годы клинический арсенал пополнится преимущественно мультиагонистами инкретиновой оси и аналогами амилина, тогда как потребность в препаратах, сохраняющих мышечную массу и предотвращающих рецидив ожирения, останется неудовлетворенной. Смещение фокуса на коморбидные

© Ягудина Р.И., Цапко Д.С., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

исходы (концепция ожирения как мультисистемного заболевания) требует от системы здравоохранения подготовки к интеграции многоцелевых препаратов в стандарты лечения сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Высокая доля кандидатов с нераскрытым механизмом действия затрудняет полноценное сканирование горизонтов и стратегическое планирование.

Ключевые слова: ожирение; фармакотерапия ожирения; пайплайн; радикальная инновация; инкрементальная инновация; агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; семаглутид; тирзепатид; ClinicalTrials.gov

Для цитирования: Ягудина Р.И., Цапко Д.С. Портфель активных разработок фармакотерапии ожирения: анализ данных реестра ClinicalTrials.gov. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):263–277. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Active Development Portfolio for Obesity Pharmacotherapy: An Analysis of Data from the ClinicalTrials.gov Registry

Roza I. Yagudina¹, , Daria S. Tsapko² 

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Independent researcher, Moscow, Russian Federation

✉ Roza I. Yagudina yagudina_r_i@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The success of incretin receptor agonists has changed the standard of obesity pharmacotherapy and has stimulated both the development of incremental innovations based on existing medicinal products and the search for substances with fundamentally new mechanisms of action. Given the rapid diversification of the development portfolio, its systematic monitoring is required to forecast therapeutic horizons and to prepare the healthcare system in advance for the introduction of new approaches.

AIM. To perform a comprehensive analysis of the active portfolio of clinical developments in obesity pharmacotherapy in terms of the distribution across clinical trial phases, the types of molecular targets, the assessment of comorbidity outcomes, and the completeness of pharmacological profile disclosure.

MATERIALS AND METHODS. Data from the ClinicalTrials.gov registry were analyzed. Of 726 records of the active development portfolio, 475 active interventional studies of anti-obesity medicinal products covering 210 active substances were selected.

RESULTS. The study revealed a structural asymmetry of the portfolio: radical innovations accounted for 7.6% (16 substances) and incremental innovations for 21.0% (44), while the mechanism of action of 44.8% (94) was not disclosed. A translational barrier was identified: non-incretin medicinal products had not passed beyond phase II of clinical trials, whereas phases III–IV were dominated by agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors, as well as by amylin analogues. Radical targets address the loss of muscle mass (activin type II receptor inhibitors) and the recurrence of obesity, as well as modulation of independent axes of body weight regulation: the central axis (a monoamine oxidase B inhibitor), the endocannabinoid axis, and the hepatic axis (RNA interference targeting the *INHBE* gene). Incremental innovations are represented by mono- and multiagonists of the GLP-1, GIP, and glucagon receptors, as well as by amylin and GLP-1 co-agonists. A paradigm shift was observed: in 18.7% (89) of the studies, comorbidity outcomes served as the primary endpoint (cardiovascular outcomes, 25.8%; carbohydrate metabolism outcomes, 24.7%). The leading sponsors of late-phase developments were Eli Lilly and Novo Nordisk (90 studies). More than half of the studies (245) were concentrated in the United States. The Chinese segment (117 studies) focused on scaling up validated approaches without creating fundamentally new targets; at the same time, 26 of the 94 substances

with an undisclosed mechanism of action (27.7%) are being developed under the lead sponsorship of Chinese organizations.

CONCLUSIONS. The identified translational barrier determines the medium-term prospects of obesity pharmacotherapy: in the coming years, the clinical armamentarium will be expanded primarily with multiagonists of the incretin axis and amylin analogues, whereas the need for medicinal products that preserve muscle mass and prevent obesity recurrence will remain unmet. The shift of focus toward comorbidity outcomes (the concept of obesity as a multisystem disease) requires the healthcare system to prepare for the integration of multi-target medicinal products into the standards of care for cardiovascular and metabolic complications. The high proportion of candidates with an undisclosed mechanism of action hampers comprehensive horizon scanning and strategic planning.

Keywords: obesity; obesity pharmacotherapy; pipeline; radical innovation; incremental innovation; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; semaglutide; tirzepatide; ClinicalTrials.gov

For citation: Yagudina R.I., Tsapko D.S. Active development portfolio for obesity pharmacotherapy: An analysis of data from the ClinicalTrials.gov registry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):263–277. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2024 г. ожирение имел каждый седьмой человек в мире¹. Согласно прогнозу Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation), при сохранении текущих тенденций бремя ожирения продолжит расти, и к 2035 г. количество людей с избыточным весом или ожирением достигнет 4 млрд — более половины мирового населения². Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и ряда онкологических заболеваний. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) ежегодно ассоциирован с 3,7 млн смертей³.

На протяжении десятилетий фармакотерапия ожирения обеспечивала уменьшение массы тела не более чем на 5–10%, существенно уступая по эффективности бариатрической хирургии [1, 2], однако ситуация кардинально изменилась с появлением агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Семаглутид, зарегистрированный в 2021 г. по показанию «ожирение» сначала в США, а затем и в других странах, обеспечил снижение массы тела на 14,9% [3]. В свою очередь, применение тирзепатида, двойного агониста рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного

полипептида (ГИП), одобренного по этому показанию в 2023 г., сопровождалось снижением массы тела до 22,5% [4].

Семаглутид также показан для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ожирением либо избыточной массой тела, а также для лечения метаболически ассоциированного стеатогепатита⁴. Тирзепатид дополнительно применяется для лечения обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степеней у пациентов с ожирением⁵.

В настоящее время разработка лекарственных средств для лечения ожирения осуществляется по трем основным направлениям: совершенствование инкретинового подхода, возврат к известным неинкретиновым мишеням и разработка молекул с принципиально иными механизмами действия. Из всей совокупности лекарственных молекул, находящихся на различных этапах разработки, анализу доступна лишь клиническая часть портфеля разработок: доклинические проекты не подлежат обязательной регистрации и раскрываются спонсором выборочно. Открытая клиническая часть портфеля разработок отражена в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov⁶. Систематический анализ портфеля разработок является одним из этапов

¹ Noncommunicable diseases: risk factors and conditions. Global Health Observatory. WHO; 2026.

² World Obesity Atlas 2023. World Obesity Federation; 2023.

³ Obesity and overweight: fact sheet. WHO; 2025.

⁴ Wegovy (semaglutide) injection: highlights of prescribing information. Novo Nordisk; 2025.

⁵ Zepbound (tirzepatide) injection: highlights of prescribing information. Eli Lilly and Company; 2026.

⁶ <https://clinicaltrials.gov>

сканирования горизонтов — организационного инструмента раннего оповещения системы здравоохранения о новых технологиях [5].

Цель работы — комплексный анализ активного портфеля клинических разработок фармакотерапии ожирения по ключевым параметрам: распределение по фазам клинических исследований, вид молекулярных мишеней, оценка коморбидных исходов и полнота раскрытия фармакологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска. Активный портфель разработок в области фармакотерапии ожирения анализировали по состоянию на 03.06.2026. Поиск выполнен через API ClinicalTrials.gov (версия 2). Показание задано параметром `query.cond = «obesity OR overweight»`, тип вмешательства — `query.intr = «AREA[InterventionType] Drug OR AREA[InterventionType]Biological»`. Статус набора ограничен значениями RECRUITING, ACTIVE_NOT_RECRUITING, ENROLLING_BY_INVITATION и NOT_YET_RECRUITING. Фильтр по типу исследования на этапе запроса не задавали.

Критерии включения и исключения. В анализ включали активные интервенционные клинические исследования I–IV фаз фармакотерапии ожирения и/или избыточной массы тела. Исследование относили к терапии ожирения по показанию: ожирение, избыточная масса тела либо ассоциированное с ожирением заболевание, контролируемое через снижение веса (метаболически ассоциированный стеатогепатит, сердечно-сосудистые осложнения, обструктивное апноэ сна, полиэндокринный метаболический овариальный синдром и др.). Критерии исключения исследований: наблюдательный дизайн, показания вне ожирения, нутрицевтики / витамины / диеты / немедикаментозные методы, биоэквивалентность/биоподобие, медицинские изделия или процедуры в качестве основного вмешательства.

Извлечение и обработка данных. Для каждого исследования извлекали номер, название, статус набора пациентов, фазу, тип исследования, дату начала, страну проведения, спонсора, вмешательства, планируемое количество участников. Анализировали также действующие вещества, для которых были идентифицированы международные непатентованные наименования, либо условные названия молекулы-кандидата.

Набор данных выгружен 03.06.2026 и в дальнейшем не обновлялся. Каждая запись реестра

имеет уникальный идентификатор — номер NCT, что исключает дублирование.

Классификация конечных точек. Выделены три уровня конечных точек, по характеру которых разделены исследования:

- уровень 1 — масса или композиция тела (масса тела, процент снижения массы, индекс массы тела, жировая масса, окружность талии, мышечная масса);
- уровень 2 — клинический исход ассоциированного с ожирением заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, синдром обструктивного апноэ сна, репродуктивные нарушения, заболевания почек и печени и др.);
- уровень 3 — конечная точка вне клинической эффективности (параметры фармакокинетики, профиль безопасности и переносимости, подбор дозы и др.).

Классификация по типу инновационности. Тип инновационности присваивали каждому действующему веществу (фиксированную комбинацию рассматривали как самостоятельный объект классификации) по опубликованной ранее авторами типологии инноваций [6]:

1) радикальная инновация для лечения избыточной массы тела и/или ожирения — первое или ведущее вещество, реализующее принципиально новый механизм действия (для одобренных препаратов — присвоенный регулятором статус «первый в классе» (first-in-class), для незарегистрированных — новизна механизма по данным литературы, кандидат в first-in-class). Фиксированная комбинация ранее известных веществ статуса first-in-class не получает и к радикальным инновациям не относится;

2) инкрементальная (улучшающая) инновация для лечения избыточной массы тела и/или ожирения — вещество, воспроизводящее механизм, ранее уже реализованный другим препаратом, и развивающее освоенный подход за счет изменений, улучшающих характеристики терапии (набор рецепторных активностей, более удобный путь введения или режима дозирования, измененная фармакокинетика и др.). К данной группе относили в том числе фиксированные комбинации ранее известных веществ, объединенных для улучшения профиля эффективности и безопасности при снижении массы тела; возможный синергизм компонентов при классификации рассматривали как усиление уже известных механизмов, а не как новый механизм действия;

3) не инновация — действующее вещество с известным механизмом, изучаемое без изменения подхода;

4) молекула с нераскрытым механизмом — вещество под кодом разработки, для которого ни реестр, ни открытые источники не раскрывают фармакологический класс и механизм действия.

Статистический анализ. Данные хранили в базе данных SQLite. Наименования действующих веществ нормализовали с помощью скриптов, написанных на языке Python: удаляли сведения о дозировке, единицах измерения и лекарственной форме, приводили торговые наименования к международным непатентованным наименованиям и объединяли синонимичные коды разработки, относящиеся к одному веществу. Группировку по фармакологическим классам, уровням конечных точек, фазам исследований, типам инновационности, спонсорам и странам осуществляли с помощью SQL-запросов. Использовали Claude (Anthropic) для написания скриптов на языке Python: загрузки записей реестра ClinicalTrials.gov через программный интерфейс приложения (application programming interface, API), нормализации наименований действующих веществ, формирования SQL-запросов к базе данных SQLite. Результаты представляли в виде абсолютных и относительных частот. Сводные таблицы и загрузки формировали с использованием библиотеки `orepruhl`, диаграммы строили средствами библиотеки `matplotlib`.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск в реестре ClinicalTrials.gov выявил 726 записей. После применения критериев отбора в анализ включены 475 активных интервенционных исследований, 251 запись исключена (рис. S1, размещен на сайте журнала⁷).

Фазы клинических исследований и конечные точки

Из 475 исследований треть (33,5%, 159) составляют ранние стадии (ранняя I фаза, I фаза и I–II фазы), четверть (26,3%, 125) — исследования III фазы (табл. 1). Таким образом, большая часть портфеля находится на этапах, где клиническая эффективность еще не подтверждена.

Характер первичной конечной точки связан с фазой разработки лекарственного препарата. На ранних фазах преобладают точки вне кли-

нической эффективности (фармакокинетика, безопасность, подбор дозы): 129 из 159 исследований отнесены к уровню 3. По мере продвижения действующего вещества по этапам разработки характер конечных точек последовательно смещается от показателей, не связанных с клинической эффективностью (уровень 3), к изменению массы тела (уровень 1, наибольшая представленность в исследованиях II–III фаз), а затем — к клиническим исходам сопутствующих заболеваний (уровень 2, максимальная представленность в исследованиях III фазы).

Молекулярные мишени

В 475 интервенционных исследованиях охвачены 210 уникальных действующих веществ. По типу инновационности молекулы распределены авторами следующим образом: 16 (7,6%) веществ отнесены к радикальным инновациям, 44 (21,0%) — к инкрементальным, 56 (26,7%) — к категории «не инновация»; 94 (44,8%) вещества классифицированы как вещества с нераскрытым механизмом.

Радикальные инновации

Из 16 радикальных инноваций (табл. 2) три лекарственных препарата уже одобрены и имеют статус *first-in-class*: тирзепатид — двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП; орфорглипрон — пероральный непептидный агонист рецептора ГПП-1; сетмеланотид — агонист рецептора меланокортина 4, одобренный для лечения моногенных форм ожирения. Остальные 13 молекул находятся на стадии разработки и классифицированы авторами как кандидаты в *first-in-class*.

Среди 13 кандидатов, претендующих на статус *first-in-class*, три основаны на инкретиновых механизмах, причем они охватывают большее число рецепторов, чем семаглутид, орфорглипрон и тирзепатид. Ретатрутид — тройной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона; вовлечение глюкагонового рецептора, в отличие от двойных агонистов, потенцирует повышение энергетических трат и ускорение липолиза в печени [7]. Маридебарт кафраглутид — конъюгат моноклонального антитела с пептидом, агонист рецептора ГПП-1 и антагонист рецептора ГИП; оба воздействия на рецептор ГИП вызывают снижение массы тела, поскольку длительная агонистическая стимуляция десенситизирует рецептор, а антитело блокирует его напрямую [8]. Молекула па-931 — пероральный агонист

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Таблица 1. Распределение клинических исследований по фазе разработки и уровню первичной конечной точки

Table 1. Distribution of clinical trials by development phase and primary endpoint level

Фаза <i>Phase</i>	Уровень 1 (масса тела) <i>Level 1 (body weight)</i>	Уровень 2 (коморбидность) <i>Level 2 (comorbidity)</i>	Уровень 3 (вне эффективности) <i>Level 3 (non-efficacy)</i>	Всего* <i>Total*</i>
Ранняя I фаза, I фаза, I–II фазы / <i>Early Phase I, Phase I, Phase I–II</i>	15	15	129	159
II фаза / <i>Phase II</i>	72	20	16	109
III фаза / <i>Phase III</i>	88	30	4	125
IV фаза / <i>Phase IV</i>	32	16	8	56
Фаза не указана / <i>Phase not specified</i>	16	8	2	26
Всего / <i>Total</i>	223	89	159	475

Таблица составлена авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The table was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

* Суммарное число исследований, отнесенных к уровням 1–3, составило 471, что на четыре меньше общего числа исследований ($n=475$). Различие обусловлено наличием четырех зонтичных протоколов, в которых первичной конечной точкой в соответствии с дизайном являлось распределение участников по отдельным подисследованиям. Эти протоколы были учтены в столбце «Всего», однако не были отнесены ни к одному из уровней конечных точек.

* The total number of studies assigned to levels 1–3 was 471, four fewer than the total number of studies ($n=475$). The difference is due to four umbrella protocols in which, by design, the primary endpoint was the allocation of participants to individual sub-studies. These protocols were counted in the Total column but were not assigned to any of the endpoint levels.

четырёх рецепторов: ГПП-1, ГИП, глюкагона и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Четвертая мишень, ИФР-1, выходит за пределы инкретиновой оси; по данным разработчика ее активация направлена на сохранение мышечной массы при снижении веса [7].

Четыре кандидата действуют на скелетную мускулатуру через сигнальный путь рецептора активина II типа (ActRII). Путь подавляет рост мышечной ткани, а его ингибирование увеличивает мышечную массу и снижает жировую. Это отвечает на ограничение инкретиновой терапии: на фоне агонистов рецептора ГПП-1 часть теряемого веса приходится на тощую массу – безжировой компонент тела, прежде всего мышцы [9]. Молекулы-кандидаты этой группы воздействуют на сигнальный путь ActRII на разных уровнях: бимагрумаб блокирует сам рецептор ActRII [10], тревогрумаб и гаретосмаб связывают его лиганды – миостатин и активин А соответственно [11], а талдефгробеп альфа на основе фибронектина связывает миостатин и другие лиганды ActRII [12]. Энобосарм воздействует на мышечную ткань посредством иного механизма: он способствует увеличению мышечной массы, селективно модулируя андрогенные рецепторы [13].

Три кандидата в first-in-class воздействуют на мишени центральной нервной системы. Обратимый ингибитор моноаминоксидазы Bkds2010 снижает синтез γ -аминомасляной кислоты в астроцитах гипоталамуса. Поскольку γ -аминомасляная кислота подавляет актив-

ность нейронов, регулирующих расход энергии, уменьшение ее образования ослабляет торможение этих нейронов и способствует повышению энергозатрат [14]. Обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 – молекула crb-913 – снижает аппетит и усиливает липолиз. Слабое проникновение вещества в головной мозг отличает его от римонабанта, изъятого из обращения по причине неблагоприятного профиля безопасности, и снижает риск развития психиатрических нежелательных эффектов [15]. Пептид hm17321, аналог урокортина-2, повышает энергозатраты через агонизм к рецептору кортикотропин-рилизинг-фактора 2 типа [16]. Таким образом, данные молекулы расширяют спектр потенциальных мишеней фармакотерапии ожирения за счет воздействия на центральные механизмы регуляции аппетита и энергетического обмена.

Два кандидата действуют на мишени за пределами центральной нервной системы. Так, LEAP2 действует как обратный агонист грелинового рецептора, блокируя его активацию и тем самым подавляя стимулируемый грелином аппетит [17]. Эффективность олигонуклеотида wve-007 обеспечивается принципиально иным подходом, основанным на РНК-интерференции в отношении экспрессируемого в печени гена *INHBE*. Подавление его экспрессии способствует усилению липолиза, поскольку кодируемый этим геном активин Е в норме ограничивает распад жировой ткани [18].

Таблица 2. Радикальные инновации в фармакотерапии ожирения с раскрытым механизмом действия (n=16)

Table 2. Radical innovations in obesity pharmacotherapy with disclosed mechanism of action (n=16)

Вещество (МНН/код) <i>Substance (INN/code)</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Фаза <i>Phase</i>	Статус <i>Status</i>	Спонсор <i>Sponsor</i>	Тип вещества <i>Substance type</i>
Тирзепатид <i>Tirzepatide</i>	Двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП <i>Dual agonist of GLP-1 and GIP receptors</i>	IV	Одобен <i>Approved</i>	Eli Lilly	Пептид <i>Peptide</i>
Орфорглипрон <i>Orforglipron</i>	Оральный непептидный агонист рецептора ГПП-1 <i>Oral nonpeptide GLP-1 receptor agonist</i>	III	Одобен <i>Approved</i>	Eli Lilly	Малая молекула <i>Small molecule</i>
Сетмеланотид <i>Setmelanotide</i>	Агонист рецептора меланокортина 4 <i>Melanocortin-4 receptor agonist</i>	III	Одобен <i>Approved</i>	Rhythm Pharmaceuticals	Пептид <i>Peptide</i>
Ретатрутид <i>Retatrutide</i>	Тройной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона <i>Triple agonist of GLP-1, GIP, and glucagon receptors</i>	III	В разработке <i>Under development</i>	Eli Lilly	Пептид <i>Peptide</i>
Маридебарт кафраглутид <i>Maridebart cafraglutide</i>	Агонист рецептора ГПП-1 и антагонист рецептора ГИП <i>GLP-1 receptor agonist and GIP receptor antagonist</i>	III	В разработке <i>Under development</i>	Amgen	Конъюгат антитела и пептида <i>Antibody-peptide conjugate</i>
Бимагрумаб <i>Bimagrumab</i>	Антитело к рецептору активина II типа <i>Antibody to activin type II receptor</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Eli Lilly	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Тревогрумаб <i>Trevogrumab</i>	Антитело к миостатину <i>Antibody to myostatin</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Regeneron	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Гаретосмаб <i>Garetosmab</i>	Антитело к активину A <i>Antibody to activin A</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Regeneron	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Талдефгробеп альфа <i>Taldefgrobep alfa</i>	Белок на основе фибронектина, связывающий миостатин <i>Myostatin-binding fibronectin-based protein</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Biohaven	Рекombинантный белок <i>Recombinant protein</i>
Энобосарм <i>Enobosarm</i>	Селективный модулятор андрогенных рецепторов <i>Selective androgen receptor modulator</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Veru	Малая молекула <i>Small molecule</i>
na-931	Четверной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП, глюкагона и инсулиноподобного фактора роста 1 <i>Quadruple agonist of GLP-1, GIP, glucagon, and insulin-like growth factor 1 receptors</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Biomed Industries	Малая молекула <i>Small molecule</i>
kds2010	Обратимый ингибитор моноаминоксидазы B в астроцитах <i>Reversible inhibitor of monoamine oxidase B in astrocytes</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	NeuroBiogen	Малая молекула <i>Small molecule</i>
leap2	Обратный агонист грелинового рецептора GHSR1a <i>Inverse agonist of the ghrelin receptor GHSR1a</i>	I-II	В разработке <i>Under development</i>	Univ. of Copenhagen	Пептид <i>Peptide</i>
wve-007	Интерферирующая РНК против гена <i>INHBE</i> в печени <i>Interfering RNA targeting the INHBE gene in the liver</i>	I-II	В разработке <i>Under development</i>	Wave Life Sciences	Олигонуклеотид <i>Oligonucleotide</i>
crb-913	Обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 <i>Cannabinoid-1 receptor inverse agonist</i>	I	В разработке <i>Under development</i>	Corbus	Малая молекула <i>Small molecule</i>
hm17321	Аналог урокортина-2 (рецептор CRF2) <i>Urocortin-2 analogue (CRF2 receptor)</i>	I	В разработке <i>Under development</i>	Hanmi	Пептид <i>Peptide</i>

Таблица составлена авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The table was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

Примечание. ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид.

Note. GLP-1, glucagon-like peptide-1; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

Инкрементальные инновации

Инкретиновый подход остается основным направлением инкрементальных разработок: 27 из 44 веществ представляют собой моно- или мультиагонисты рецептора ГПП-1. Отдельное направление формируют аналоги амилина (8 веществ), которые действуют через собственную рецепторную систему. Еще 9 веществ распределены между группами «прочие» (6 веществ) и «фиксированные комбинации» (3 вещества) (табл. S1, размещена на сайте журнала⁸).

Наиболее многочисленную подгруппу составляют моноагонисты рецептора ГПП-1 (15 веществ). Три вещества из этой подгруппы прошли III фазу клинических исследований и были зарегистрированы: семаглутид, лираглутид и эфсубаглутид альфа. Остальные 12 веществ продолжают изучаться в клинических исследованиях с целью последующей регистрации. Несмотря на единую молекулярную мишень, вещества этой подгруппы различаются по лекарственной форме и режиму введения, что определяет отдельное направление анализа. Пять кандидатов разрабатываются в пероральной лекарственной форме. Среди инъекционных препаратов также различается кратность введения: семаглутид применяют один раз в неделю, тогда как эфсубаглутид альфа — один раз в две недели.

Наряду с совершенствованием моноагонистов рецепторов ГПП-1 инкретиновый подход развивается за счет мультиагонистов, одновременно воздействующих на две или три рецепторные мишени. В портфеле разработок представлены 12 таких веществ. Из них 10 являются двойными агонистами: воздействие на рецептор ГПП-1 сочетается с агонизмом к рецептору глюкагона, ГИП или глюкагоноподобного пептида-2. Еще два вещества одновременно действуют на три рецептора. Большинство разрабатываемых комбинаций основано на сочетаниях рецепторных мишеней, уже реализованных в тирзепатиде и ретатрутиде. Исключение составляет сочетание с рецептором глюкагоноподобного пептида-2, которое расширяет спектр используемых мишеней.

В отдельную группу выделены 8 аналогов амилина — гормона поджелудочной железы, подавляющего аппетит за счет своей собственной рецепторной системы. Вещества этой группы были отнесены к инкрементальным инновациям, поскольку воздействие на амилиновую ре-

цепторную систему ранее было реализовано в препарате прамлинтид, зарегистрированном для лечения сахарного диабета. Четыре вещества являются селективными агонистами рецептора амилина, еще четыре воздействуют также на другие молекулярные мишени: кагрилинтид и KBP-336 дополнительно активируют рецептор кальцитонина, тогда как CagriSema и amucyretin — рецептор ГПП-1.

Неинкретиновая группа инкрементальных инноваций включает 9 веществ, ни одно из которых не связано с новой терапевтической мишенью. Три из них представляют собой фиксированные комбинации давно зарегистрированных средств: налтрексона и бупропиона, фентермина и топирамата, орлистата и акарбозы. Остальные шесть воспроизводят мишени, ранее реализованные в рамках радикальных инноваций. В таблице S1 (размещена на сайте журнала⁹) они выделены в отдельное направление «фиксированные комбинации»: тип инновационности присваивали комбинации как самостоятельному объекту разработки, а не входящим в нее веществам. Комбинация аналога амилина с агонистом рецептора ГПП-1 (CagriSema) отнесена к амилиновому направлению, поскольку направления в таблице сгруппированы по молекулярной мишени.

В категорию «не инновация» объединили 56 веществ с известным механизмом действия и регистрационным статусом, не отвечающим критерию новизны. Часть одобрена по показанию «ожирение» (орлистат, фентермин); остальные разработаны для других заболеваний и изучаются при ожирении как новом показании — метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, гипотензивные и гиполипидемические средства, препараты гормонов щитовидной железы.

У 94 веществ механизм действия в реестре не раскрыт. Они проходят клинические исследования под кодами разработки, без указания фармакологического класса, поэтому тип инновации для них не определен. Эта категория является наиболее крупной и включает 44,8% из 210 рассматриваемых веществ.

Фаза разработки и конечные точки

Распределение веществ по типу инновации различается в зависимости от фазы разработки (рис. S2, размещен на сайте журнала¹⁰). На ранних

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

фазах клинических исследований преобладают вещества с нераскрытым механизмом действия (58%), тогда как радикальные и инкрементальные инновации в совокупности не достигают пятой части (17%). К III фазе соотношение меняется: на первое место выходят инкрементальные инновации (40%), а доля веществ с нераскрытым механизмом снижается (33%). На IV фазе вещества с нераскрытым механизмом действия отсутствуют; 73% составляют зарегистрированные препараты, изучаемые в пострегистрационных исследованиях. Радикальные инновации представлены на всех фазах, их доля варьирует от 4 до 13%.

Уровень конечной точки также смещается по мере продвижения вещества по фазам клинических исследований. Наиболее часто оценивают массу или композицию тела (уровень 1): такие конечные точки использованы в 223 исследованиях, преимущественно во II–III фазах, на которых подтверждается клиническая эффективность вещества.

Почти половина исследований коморбидных исходов (45 из 89) посвящена сердечно-сосудистым исходам и гликемическому контролю. На печеночные, почечные и репродуктивные исходы в совокупности приходится менее пятой части исследований. Еще 8 исследований объ-

единены в группу прочих исходов, включающую остеоартрит, состояние костной ткани, подагру и недержание мочи (рис. 1).

Коморбидные ожирению состояния чаще выступают конечными точками в исследованиях радикальных инноваций и перепрофилированных препаратов категории «не инновация» (27 и 30 исследований соответственно). Почти все исследования радикальных инноваций посвящены инкретиновым веществам, причем более половины из них приходится на тирзепатид. Реже такие исходы оцениваются в исследованиях инкрементальных инноваций (15), веществ с нераскрытым механизмом действия (10) и при прямом сравнении веществ разных типов (7).

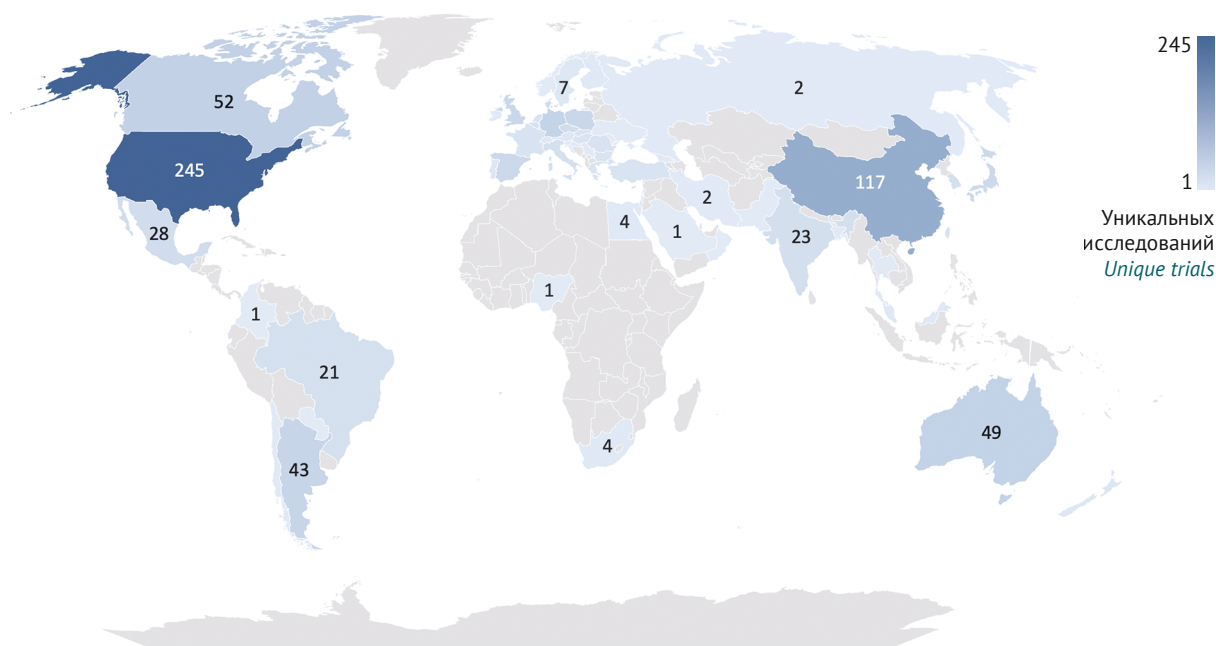
Конечные точки, не связанные непосредственно с клинической эффективностью, встречаются в 159 исследованиях. Их распределение по фазам разработки крайне неравномерно: 129 исследований с такими точками относятся к фазам I, I–II и ранней II фазе, в то время как из 125 исследований III фазы аналогичные конечные точки присутствуют только в 4 случаях. В подтверждающих исследованиях (III фаза) конечными точками становятся преимущественно снижение веса и клинические события, а фармакокинетика и подбор дозы переходят в разряд вторичных или вспомогательных параметров.



Рисунок подготовлен авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The figure was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

Рисунок 1. Распределение клинических исследований по ассоциированному с ожирением заболеванию (n=89)

Figure 1. Distribution of clinical trials by obesity-associated disease (n=89)



© Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Microsoft Crowdsourced Enrichments, Navinfo, Open Places, OpenStreetMap, Overture Maps Foundation, TomTom, Wikipedia, Zenrin

Рисунок подготовлен авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The figure was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

Рисунок 2. Распределение клинических исследований фармакотерапии ожирения ($n=442$) по странам* (количество уникальных исследований с не менее чем одним центром в стране; одно исследование может проходить в нескольких странах)

* Представлена география исследовательских центров. Исследование относили к конкретной стране по ведущему спонсору, страну спонсора определяли по регистрационным данным организации (в реестре такое поле отсутствовало).

Figure 2. Distribution of clinical trials in obesity pharmacotherapy ($n=442$) by country* (the number of unique trials with at least one trial site in the country; a single trial may be conducted in several countries)

* The geography of trial sites is shown. A trial was assigned to a particular country based on its lead sponsor; the sponsor's country was determined from the organization's registration data, as the registry has no such field.

Спонсоры и география

Спонсорами исследований выступили 215 организаций. Из 475 исследований фармацевтические компании финансировали 307, университеты и клиники — 161, государственные и сетевые организации — 7. Наибольшее число исследований было инициировано компаниями Eli Lilly (49), Novo Nordisk (41) и Amgen (14). Каждый из остальных спонсоров финансировал не более 10 исследований (рис. 53, размещен на сайте журнала¹¹). Среди ведущих спонсоров преобладали фармацевтические компании; единственной академической организацией среди первых 10 спонсоров стал Йельский университет, финансировавший 7 исследований.

Более половины исследований (245 из 475) проводятся в США и в Китае (117 из 475). Ко-

личество исследований в Канаде, Австралии и Германии как минимум вдвое ниже (52, 49 и 47 соответственно). Поскольку одно исследование может проводиться одновременно в нескольких странах, суммарное число исследований по странам превышает общее количество включенных исследований. Для 33 исследований страна проведения не указана: все они имеют статус «набор участников еще не начат», и сведения о центрах на момент анализа не опубликованы (рис. 2).

Для 37 (17,6%) из 210 веществ ведущим спонсором исследований выступают организации из Китая. В этой группе преобладают вещества под кодами разработки с нераскрытым механизмом действия (26 из 37). Это составляет более четверти всех веществ с нераскрытым ме-

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

ханизмом действия (26 из 94). Еще 11 веществ относятся к инкрементальным инкретиновым инновациям (9) и категории «не инновация» (2). Радикальные инновации среди веществ с ведущим спонсором из Китая отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в российской практике выполнен анализ активного портфеля разработок фармакотерапии ожирения на базе реестра ClinicalTrials.gov. Выявлена выраженная асимметрия распределения кандидатов по фазам клинических исследований: препараты с принципиально новыми механизмами действия сконцентрированы на ранних этапах, тогда как в поздних фазах (III–IV) преобладают модификации уже валидированного инкретинового подхода (табл. 2; рис. S2, размещен на сайте журнала¹²). Данный дисбаланс отражает трансляционный барьер: препараты вне инкретиновой оси продвигаются по фазам клинических исследований значительно медленнее, чем инкретиновые, и на момент анализа они не преодолели рубеж II фазы клинических исследований. В то же время агонисты инкретиновых рецепторов достигли III–IV фаз (ряд из них уже зарегистрирован для лечения ожирения), а аналоги амилина перешли в фазу III.

Закономерно, что наибольшее число разработок инкретиновых препаратов поздних фаз сформировано преимущественно лидерами рынка (Eli Lilly и Novo Nordisk в общей сложности инициировали 90 из 475 изученных клинических исследований). Ресурсы этих корпораций позволяют проводить масштабные исследования III–IV фаз и оценивать влияние терапии на коморбидные состояния. Напротив, неинкретиновые радикальные инновации разрабатываются преимущественно небольшими компаниями и академическими центрами. Ограниченность их финансирования зачастую не позволяет перейти к дорогостоящим поздним фазам, что подтверждает общемировую тенденцию пайплайна: комбинации инкретинов достигают регистрации, тогда как кандидаты с альтернативными механизмами остаются на этапах концептуальной и ранней клинической валидации [19].

Клинический и коммерческий успех инкретиновой терапии, включая регистрацию семаглутида и тирзепатида по показанию «ожирение»,

дал импульс к расширению портфеля разработок [20], при этом радикальные и инкрементальные инновации развиваются в разных направлениях. Мишени радикальных инноваций распределены между независимыми точками приложения и направлены в том числе на преодоление ограничений инкретиновой терапии. На фоне терапии инкретинными препаратами на долю потери тощей (безжировой) массы приходится 20–40%, что ассоциировано с риском саркопении и хрупкости, особенно у пациентов пожилого возраста [21, 22]. Для сохранения мышечной ткани разрабатываются молекулы-кандидаты, воздействующие на мышечную ось, в частности 4 ингибитора сигнального пути рецептора активина II типа, которые преимущественно позиционируются как адъювантная терапия к семаглутиду или тирзепатиду. Эффективность такого подхода подтверждена в исследовании II фазы EMBRAZE, где добавление ингибитора миоостатина обеспечило сохранение 54,9% тощей массы [22]. Помимо этого, ведется разработка комбинированной молекулы па-931 — четверного агониста, включающего агонист рецептора инсулиноподобного фактора роста 1, — которая также направлена на сохранение мышечной массы при снижении веса¹³.

Другие радикальные мишени решают проблему возврата веса после прекращения терапии (преимущественно за счет жировой ткани), которое в среднем наступает через 2 года [23]. Селективный модулятор андрогеновых рецепторов энобосарм применяется после отмены препарата с инкретиновым механизмом действия; по данным разработчика (пресс-релиз Veru по исследованию QUALITY II фазы), он снижает восстановление веса на 46% и предотвращает набор жировой массы¹⁴. Два других кандидата действуют вне мышечной оси. Антагонист грелинового рецептора LEAP2 купирует реактивное усиление аппетита после прекращения инкретиновой терапии (у мужчин с ожирением его инфузия снижает потребление пищи на ~12%) [24], что позволяет поддерживать эффект лечения [25]. Третий подход — повышение энергозатрат — представлен аналогом урокортина-2 HM17321, однако клинические данные о нем в литературе не опубликованы.

Помимо этого, формируются независимые оси регуляции массы тела. Ингибитор

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

¹³ NA-931, an oral novel quadruple IGF-1, GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist, reduces body weight without muscle loss: phase 2 clinical trial results, presented at EASD 2025. Biomed Industries; 2025. <https://www.biomedind.com/news-EASD-2.html>

¹⁴ Veru Inc. Enobosarm reduced body weight regain after semaglutide discontinuation: results of the phase 2b QUALITY study: press release. Miami (FL); 2025. <https://ir.verupharma.com/news-events/press-releases/detail/236/>

моноаминоксидазы B kds2010 влияет на центральную регуляцию энергетического баланса, подавляя активность этого фермента в реактивных астроцитах гипоталамуса. Это устраняет тоническое торможение нейронов, контролирующего расход энергии, и стимулирует термogenesis без влияния на потребление пищи [14]. Альтернативное направление — модуляция эндоканнабиноидной системы. Каннабиноидный рецептор 1-го типа подтвержден как терапевтическая мишень при ожирении на примере римоабанта, изъятая из обращения вследствие тяжелых психиатрических осложнений. Обратный агонист *crb-913* характеризуется в 9,5 раза меньшей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер [15], что позволяет сохранить влияние на массу тела при минимизации центральных нежелательных эффектов.

Особое место среди радикальных разработок занимает *wve-007* — единственное вещество в выборке, действие которого основано на РНК-интерференции. В исследовании экзомов более 360 тыс. человек инактивирующие варианты гена *INHBE* были ассоциированы с меньшим объемом абдоминального жира и более низким кардиометаболическим риском [26]. В экспериментах на животных выключение этого гена усиливало липолиз и уменьшало выраженность ожирения [18]. Молекула *wve-007* воспроизводит данный защитный фенотип фармакологически: короткая интерферирующая РНК адресно подавляет матричную РНК гена *INHBE* и устраняет ингибирующее влияние активина E на липолиз. Таким образом, *wve-007* выделяется среди радикальных кандидатов сочетанием новой мишени, связанной с печеночной регуляцией липолиза, и нового способа воздействия, основанного на РНК-интерференции.

Инкрементальные инновации совершенствуют уже освоенные подходы. Основным направлением является инкретиновая терапия — моно- и мультиагонисты с измененной фармакокинетикой.

Амилиновая ось образует самостоятельное направление среди инкрементальных инноваций. Амилин — пептид β -клеток поджелудочной железы, который секретируется совместно с инсулином. Он подавляет аппетит через собственную рецепторную систему, отличную от инкретиновой, поэтому при комбинированном применении эффекты амилина и инкретинов дополняют друг друга [27]. Аналоги амилина и коагонисты (например, *sagriSema* и *amycretin*) демонстрируют синергичное с ин-

кретинами снижение массы тела, достигающее 20,4% [27–29].

Неинкретиновая часть инкрементальной оси включает как фиксированные комбинации известных веществ (налтрексон + бупропион, орлистат + акарбоза), так и создание более простых молекул (например, антитело к каннабиноидному рецептору вместо обратного агониста и антитело к рецептору лептина вместо прямого восстановления его сигнала) для мишеней, впервые выявленных в рамках радикального поиска (каннабиноидные и лептиновые рецепторы, ген *INHBE*). Таким образом, инкрементальные инновации не только развивают инкретиновую ось, но и коммерциализируют мишени, открытые ранее.

Смещение конечных точек к коморбидным исходам отражает переход от снижения массы тела как самоцели к терапии ассоциированных заболеваний. Это соответствует концепции Американской ассоциации клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinology, AACE), рассматривающей ожирение как хроническое заболевание, обусловленное избытком жировой ткани (adiposity-based chronic disease, ABCD), где тяжесть определяется осложнениями [30, 31]. Формирование этих рисков может начинаться уже в подростковом возрасте: по результатам массового опроса, проведенного в Российской Федерации в 2014–2017 гг., избыточную массу тела имели 9% респондентов 11–19 лет, ожирение — 1%, случаи повышения артериального давления более 140/90 мм рт. ст. отмечали 18% [32]. В активном портфеле разработок исход сопутствующего заболевания используется как конечная точка почти в 20% (89) исследований (рис. 1). Спектр оцениваемых патологий включает сердечно-сосудистые, печеночные, репродуктивные нарушения, остеоартрит, состояние костной ткани, подагру, недержание мочи. Изучение редких исходов пока носит точечный характер: при подагре изучается только перепрофилированный препарат орлистат; при недержании мочи — радикальные молекулы орфорглипрон; при боли, связанной с остеоартритом, — радикальные орфорглипрон и тирзепатид. Репродуктивная функция при полиэндокринном метаболическом овариальном синдроме оценивается как для метформина, так и для инкретиновых препаратов — лираглутида, семаглутида и тирзепатида.

Анализ полноты раскрытия информации о механизмах действия выявил существенную долю препаратов с нераскрытым фармакологическим профилем. Исследования 26 из 94 таких

веществ проводятся китайскими спонсорами. Китайский сегмент портфеля разработок сосредоточен преимущественно на масштабировании уже освоенных (преимущественно инкретиновых) подходов: радикальных инноваций с новыми мишенями в этом кластере не выявлено. Следовательно, вклад данного региона на текущем этапе заключается в увеличении плотности разработок внутри валидированных ниш, однако высокая доля молекул с нераскрытым механизмом действия объективно ограничивает возможность финальной оценки его инновационного потенциала.

Ограничения исследования

Выводы исследования ограничены особенностями источника данных и охватом выборки. Анализ основан только на данных ClinicalTrials.gov, поэтому вещества, исследования которых зарегистрированы исключительно в национальных реестрах, в выборку не вошли. Это ограничение особенно значимо для китайского сегмента, часть разработок которого может не регистрироваться в международном реестре. Для 94 веществ механизм действия не раскрыт, поэтому тип инновации определить невозможно, а фактические доли радикальных и инкрементальных инноваций могут быть выше рассчитанных. Страну ведущего спонсора устанавливали по названию организации, поскольку в выгрузке ClinicalTrials.gov отсутствует отдельное поле страны, что допускает неоднозначность отдельных отнесений. Кроме того, анализ отражает состояние портфеля разработок на фиксированную дату и не учитывает его динамику.

ВЫВОДЫ

1. Структура активного портфеля разработок фармакотерапии ожирения асимметрична: максимальная концентрация кандидатов приходится на ранние фазы клинических исследований, тогда как исследования III фазы формируют вторую по величине долю. Наблюдается закономерная эволюция первичных конечных точек: от суррогатных маркеров и параметров безопасности в ранних фазах к оценке массы и композиции тела во II–III фазах с последующим переходом к клиническим исходам коморбидных ожирению заболеваний в регистрационных исследованиях.

2. Выявлен выраженный трансляционный барьер между открытием новых мишеней и их клинической реализацией. Радикальные неинкретиновые инновации, в том числе направленные

на преодоление ограничений текущей терапии (потеря мышечной массы, рецидив ожирения), не продвинулись далее II фазы. Напротив, инкрементальные инновации, представленные преимущественно модификациями инкретинового подхода, аналогами амилина и репозиционированными молекулами, достигли поздних фаз клинических исследований и определяют краткосрочные перспективы расширения терапевтического арсенала.

3. Отмечена смена парадигмы в дизайне исследований: происходит смещение фокуса конечных точек от изолированного снижения массы тела к оценке влияния терапии на коморбидные состояния, что отвечает современной концепции ожирения как хронического заболевания (ABCD). Наряду с доминирующими метаболическими и сердечно-сосудистыми исходами спектр изучаемых нозологий расширяется за счет остеоартрита, репродуктивных нарушений, патологии костной ткани и других заболеваний, ассоциированных с ожирением.

4. Полнота раскрытия фармакологического профиля препаратов-кандидатов в реестре ClinicalTrials.gov ограничена: механизм действия значительной доли кандидатов остается неуточненным, что затрудняет объективную оценку инновационного потенциала отрасли. Выявлена географическая поляризация спонсоров: радикальные инновации иницируются преимущественно компаниями из США, тогда как китайский сегмент фокусируется на масштабировании ранее валидированных инкретиновых подходов. Доминирование в поздних фазах исследований (III–IV) принадлежит корпорациям Eli Lilly и Novo Nordisk, чьи ресурсы обеспечивают клиническое развитие инкретинового направления.

5. В среднесрочной перспективе терапевтический арсенал пополнится преимущественно мультиагонистами инкретиновой оси и аналогами амилина, тогда как потребность в препаратах, сохраняющих мышечную массу и предотвращающих рецидив ожирения, останется неудовлетворенной. Ориентация исследований на коморбидные исходы открывает перспективы междисциплинарной интеграции: препараты для снижения массы тела будут активнее внедряться в стандарты лечения сердечно-сосудистых, метаболических и ревматологических заболеваний. Вместе с тем высокая доля кандидатов с нераскрытым механизмом действия объективно затрудняет полноценное фармакоэкономическое планирование и горизонтальное сканирование новых технологий.

Литература / References

- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–23. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
- Arterburn DE, Wellman R, Emiliano A, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss: A PCORnet cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):741–50. <https://doi.org/10.7326/M17-2786>
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- Ягудина РИ, Куликов ВА. Сканирование горизонтов как инструмент для информирования регуляторов здравоохранения об инновационных технологиях. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019;6(3):5–10. Yagudina RI, Kulikov VA. Horizon scanning as a tool for informing healthcare regulators about innovative technologies. *Current Drug Supply Management*. 2019;6(3):5–10 (In Russ.). EDN: MFZAMI
- Ягудина РИ, Цапко ДС. Инновационные лекарственные препараты: современные критерии, глобальные тенденции и регуляторные механизмы ускоренного доступа. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2026;1(1):29–46. Yagudina RI, Tsapko DS. Innovative medicinal products: Current criteria, global trends, and regulatory mechanisms for accelerated access. *Current Drug Supply Management*. 2026;1(1):29–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.30809/solo.1.2026.3>
- Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>
- Véniant MM, Lu SC, Atangan L. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024;6(2):290–303. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00966-w>
- Stefanakis K, Kokkorakis M, Mantzoros CS. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation. *Metabolism*. 2024;161:156057. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156057>
- Heysfield SB, Coleman LA, Miller R, et al. Effect of bimagrumab vs placebo on body fat mass among adults with type 2 diabetes and obesity: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2033457. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33457>
- Aimelet V, Holst JJ. Pharmacological intervention: Challenges and promising outcomes for fat loss and preservation of lean body mass in the treatment of overweight and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;28(2):803–16. <https://doi.org/10.1111/dom.70229>
- Muntoni F, Byrne BJ, McMillan HJ, et al. The clinical development of taldefgrobep alfa: An anti-myostatin adnectin for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Ther*. 2024;13(1):183–219. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00570-w>
- Wen J, Ansari U, Shehabat M, et al. The potential of SARMS and antimyostatin agents in addressing lean body mass loss from GLP-1 agonists: A literature review. *J Diabetes*. 2025;17(8):e70119. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70119>
- Sa M, Yoo ES, Koh W, et al. Hypothalamic GABRA5-positive neurons control obesity via astrocytic GABA. *Nat Metab*. 2023;5(9):1506–25. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00877-w>
- Morningstar M, Kolodziej A, Ferreira S, et al. Novel cannabinoid receptor 1 inverse agonist CRB-913 enhances efficacy of tirzepatide, semaglutide, and liraglutide in the diet-induced obesity mouse model. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(11):2676–88. <https://doi.org/10.1002/oby.23902>
- Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. *Pharmacol Rev*. 2024;77(1):100002. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>
- Lu X, Huang L, Huang Z, et al. LEAP-2: An emerging endogenous ghrelin receptor antagonist in the pathophysiology of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:717544. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.717544>
- Griffin JD, Buxton JM, Culver JA, et al. Hepatic activin E mediates liver-adipose inter-organ communication, suppressing adipose lipolysis in response to elevated serum fatty acids. *Mol Metab*. 2023;78:101830. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101830>
- Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2024;49(3):433–51. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
- Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2025;24(8):631–50. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01183-8>
- Khan MS, Dawood MH, Handelsman Y, et al. Fat, muscle, and anti-obesity medications in cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2026;47(21):2584–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag201>
- Pratley RE, Denham DS, Trivedi R, et al. Apitegromab for lean mass preservation during tirzepatide-induced weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2026;32(7):2673–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04440-4>
- Alexander SE, Howden EJ. Metabolic rebound and weight cycling following incretin mimetic drug withdrawal: A cause for concern? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2026;29(4):395–402. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001232>
- Englund A, Lange AH, Hagemann CA, et al. LEAP2 reduces ad libitum food intake and attenuates postprandial glucose excursions in men with obesity. *Diabetes*. 2026;75(6):925–37. <https://doi.org/10.2337/db25-1132>
- Holm SK, Johansen VBI, Clemmensen C. LEAP2 as a therapeutic target in obesity and cardiometabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2026;27(3):687–704. <https://doi.org/10.1007/s11154-025-10007-4>
- Deaton AM, Dubey A, Ward LD, et al. Rare loss of function variants in the hepatokine gene *INHBE* protect from abdominal obesity. *Nat Commun*. 2022;13(1):4319. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31757-8>
- Ling W, Huang YM, Qiao YC, et al. Human amylin: From pathology to physiology and pharmacology. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(9):944–57. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190328111833>
- Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01751-7)
- Garvey WT, Blüher M, Osorio Contreras CK, et al. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(7):635–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502081>
- Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372–8. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
- Samson SL, Bajaj M, Brinton EA, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: Algorithm for the management of adults with type 2 diabetes — 2026 update. *Endocr Pract*. 2026;32(4):473–518. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2026.01.006>
- Хабриев РУ, Ягудина РИ, Рашид МА, Аринина ЕЕ. Факторы риска для здоровья подростков: результаты массового опроса. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):91–9. Khabriev RU, Yagudina RI, Rashid MA, Arinina EE. Risk factors of adolescent health: mass poll results. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):91–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-91-99>

Дополнительная информация. Рисунки S1–S3 и таблица S1 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Supplementary information. Figures S1–S3 and Table S1 are available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ягудина Р.И.* — идея исследования, формулировка выводов; *Цапко Д.С.* — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, финальная доработка рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Roza I. Yagudina* conceptualized the idea and formulated the conclusions. *Daria S. Tsapko* collected, analyzed, and interpreted the data, drafted the manuscript, and performed the final revision of the manuscript.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что при подготовке рукописи использовали генеративный искусственный интеллект (ИИ) в соответствии с политикой журнала. При подготовке рукописи авторы использовали Claude (Anthropic) для написания скриптов на языке Python: загрузки записей реестра ClinicalTrials.gov через программный интерфейс приложения (application programming interface, API), нормализации наименований действующих веществ, формирования SQL-запросов к базе данных SQLite. Отбор исследований по критериям включения и исключения, классификацию действующих веществ по типу инновационности, интерпретацию результатов и выводы авторы выполнили самостоятельно. Авторы берут на себя полную ответственность за содержание публикации.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they used generative artificial intelligence (AI) during the preparation of this manuscript in compliance with the journal's policy on AI. During the preparation of this work, the authors used Claude (Anthropic) to write Python scripts for retrieving ClinicalTrials.gov registry records through the application programming interface (API), normalizing active substance names, and composing SQL queries to the SQLite database. Selection of studies according to the inclusion and exclusion criteria, classification of active substances by innovation type, interpretation of the results, and the conclusions were performed by the authors independently. The authors take full responsibility for the content of the publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, профессор / **Roza I. Yagudina**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Цапко Дарья Сергеевна / **Daria S. Tsapko**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7041>

Поступила 30.07.2026

После доработки 02.09.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Received July 30, 2026

Revised September 2, 2026

Accepted September 16, 2026