

TỔNG QUAN VỀ DƯỢC LÝ, ỨNG DỤNG LÂM SÀNG VÀ TIẾN BỘ TRONG CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ CỦA HOẠT CHẤT LEUPROLIDE

A COMPREHENSIVE REVIEW OF PHARMACOLOGY, CLINICAL APPLICATIONS, AND FORMULATION ADVANCES OF LEUPROLIDE

Phùng Minh Phương^{1,*}, Triệu Thị Trang¹,
Đoàn Ngân Hoa¹, Lê Thị Phương Hoa², Lương Xuân Huy¹

DOI: <https://doi.org/10.57001/huih5804.2025.343>

TÓM TẮT

Leuprolid acetat là một chất chủ vận hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) tổng hợp, đóng vai trò then chốt trong điều trị các bệnh lý liên quan đến nội tiết tố. Ban đầu được phát triển như một phương pháp thay thế cho phẫu thuật cắt tinh hoàn trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt, Leuprolid đã mở rộng phạm vi ứng dụng lâm sàng sang các bệnh lý khác như lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, dậy thì sớm trung ương, hỗ trợ sinh sản, cũng như một số rối loạn thoái hóa thần kinh và tiêu hóa. Thông qua cơ chế ức chế bền vững việc tiết gonadotropin, Leuprolid giúp làm giảm nồng độ hormone sinh dục, từ đó kiểm soát tiến triển bệnh và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Những hạn chế về dược động học do bản chất peptid của thuốc đã được khắc phục nhờ các dạng bào chế phóng thích kéo dài và hệ thống cấy dưới da sử dụng polymer phân hủy sinh học như PLGA. Mặc dù dạng uống vẫn đang trong quá trình nghiên cứu, các nỗ lực cải tiến công nghệ bào chế đang mở ra tiềm năng ứng dụng mới cho Leuprolid trong lâm sàng. Bài báo này trình bày đặc điểm dược lực học, dược động học của Leuprolid acetat, phân tích các ứng dụng điều trị đa dạng và cập nhật xu hướng phát triển dạng bào chế hiện nay. Với tiềm năng ứng dụng ngày càng mở rộng, Leuprolid tiếp tục giữ vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh lý nội tiết hiện tại và tương lai.

Từ khóa: Leuprolid acetat, chất chủ vận GnRH, ung thư tuyến tiền liệt, lạc nội mạc tử cung, hệ vận chuyển thuốc, dạng phóng thích kéo dài, liệu pháp hormone.

ABSTRACT

Leuprolide acetate is a synthetic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist that plays a crucial role in the treatment of hormone-related conditions. Initially developed as an alternative to surgical orchiectomy for prostate cancer, Leuprolide has since expanded its clinical applications to include endometriosis, uterine fibroids, central precocious puberty, assisted reproductive technologies, as well as certain neurodegenerative and gastrointestinal disorders. By continuously suppressing gonadotropin secretion, Leuprolide effectively reduces circulating sex hormone levels, thereby slowing disease progression and improving patients' quality of life. Limitations in pharmacokinetics due to its peptide nature have been addressed by the development of sustained-release formulations and implantable drug delivery systems using biodegradable polymers such as PLGA. Although oral formulations are still under investigation, advances in formulation technology have opened new therapeutic potentials for Leuprolide in clinical practice. This review outlines the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of Leuprolide acetate, analyzes its diverse therapeutic applications, and highlights current trends in formulation development. With increasingly broad potential uses, Leuprolide continues to play a pivotal role in both present and future endocrine therapies.

Keywords: Leuprolide acetate, GnRH agonist, prostate cancer, endometriosis, drug delivery system, sustained-release formulation, hormonal therapy.

¹Trường Y - Dược, Đại học Phenikaa

²Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

*Email: phuong.phungminh@phenikaa-uni.edu.vn

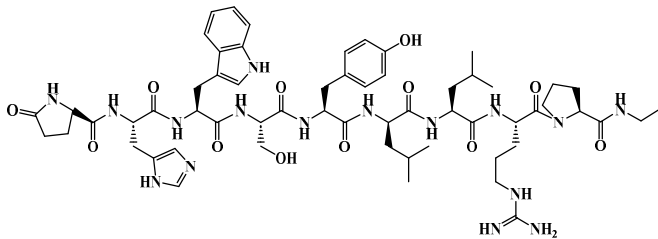
Ngày nhận bài: 09/6/2025

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 15/7/2025

Ngày chấp nhận đăng: 28/9/2025

1. GIỚI THIỆU

Năm 1971 hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) được phát hiện ra. Sau đó, trong suốt những năm 1970 - 1980 một số chất chủ vận và chất đối kháng GnRH đã được phát triển để điều trị một loạt các bệnh khác nhau [1]. Người ta cho rằng những loại thuốc này có tác dụng trung gian bằng cách điều chỉnh nồng độ hormone vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Một trong số các chất chủ vận GnRH được quan tâm nhiều nhất là Leuprolid acetate được giới thiệu để điều trị ung thư tuyến tiền liệt như một phương pháp thay thế cho phẫu thuật thiếu và liệu pháp estrogen [2-4].



Hình 1. Công thức cấu tạo hoạt chất Leuprolide

Leuprolid acetate (hay leuprorelin) là một nonapeptide tổng hợp được giới thiệu lần đầu vào năm 1983 để điều trị ung thư tiền liệt tuyến [5]. Đây là một chất tương tự hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) có tên hóa học là 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide acetate (xem hình 1) [6, 7]. Hiện nay, ngoài công dụng điều trị ung thư tiền liệt tuyến thì Leuprolid còn đang sử dụng cho nhiều ứng dụng lâm sàng khác nhau, lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, dậy thì sớm ở trẻ em và các kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm. Ngoài ra, Leuprolid acetate còn được thử nghiệm để điều trị bệnh Alzheimer [8, 9], hội chứng buồng trứng đa nang, bệnh ruột chức năng, vóc dáng thấp, hội chứng tiền kinh nguyệt và thậm chí là một phương pháp thay thế cho biện pháp tránh thai. Bằng chứng ngày càng tăng cho thấy rằng chất chủ vận GnRH ức chế gonadotropin huyết thanh cũng có thể quan trọng trong nhiều ứng dụng lâm sàng được mô tả ở trên. Hơn nữa, sự hiện diện của GnRH trong nhiều mô không sinh sản bao gồm cả phát hiện gần đây về biểu hiện GnRH ở vỏ não của não người cho thấy rằng các chất tương tự GnRH như Leuprolid acetate cũng có thể hoạt động trực tiếp thông qua GnRH mô để điều chỉnh chức năng ở não. Do đó, Leuprolid cho thấy tiềm năng mạnh mẽ trong việc điều trị trong tương lai.

2. TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Vì là một peptide, leuprorelin không có tác dụng tốt khi uống và do đó thường được tiêm dưới da

hoặc tiêm bắp. Tuy nhiên các đường dùng khác cũng đang được nghiên cứu. Chẳng hạn như công thức giải phóng kéo dài tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, trong đó leuprorelin được bao bọc trong các vi cầu poly(D,L-lactide-co-glycolide) phân hủy sinh học, đã được phát triển để thay thế cho các mũi tiêm hàng ngày. Thuốc được giải phóng khỏi công thức này với tốc độ hàng ngày không đổi là 2,8% liều trong 28 ngày [10]. Sinh khả dụng tiêm dưới da tương đương với đường tiêm tĩnh mạch [6]. Nồng độ đỉnh trung bình của leuprorelin trong huyết tương là 13,1 và 47,4 μ g/L xảy ra trong vòng 3 giờ sau khi tiêm dưới da liều depot lần lượt là 3,75 và 7,5mg, so với 32 đến 35 μ g/L sau 36 đến 60 phút sau khi tiêm dưới da liều 1 mg. Giải phóng thuốc liên tục từ các vi cầu duy trì nồng độ trong huyết tương trong khoảng từ 0,3 đến 1,1 μ g/L trong 28 ngày sau khi tiêm liều depot đơn lẻ 3,75 hoặc 7,5mg. Nồng độ trung bình dao động trong khoảng từ 0,4 đến 0,6 μ g/L trong quá trình dùng chế phẩm depot hàng tháng trong tối đa 6 tháng [10].

Phân bố. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định của Leuprolid sau khi tiêm tĩnh mạch cho những người tình nguyện nam khỏe mạnh là 27L. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương của người dao động từ 43% đến 49% [6].

Chuyển hóa. Ở những người tình nguyện nam khỏe mạnh, một liều bolus 1 mg Leuprolid tiêm tĩnh mạch cho thấy độ thanh thải toàn thân trung bình là 7,6L/h, với thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 3 giờ dựa trên mô hình hai ngăn [6]. Nồng độ chất chuyển hóa chính trong huyết tương đo được ở 5 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt đạt nồng độ tối đa sau 2 đến 6 giờ dùng thuốc và bằng khoảng 6% nồng độ đỉnh của thuốc gốc. Một tuần sau khi dùng thuốc, nồng độ MI trong huyết tương trung bình bằng khoảng 20% nồng độ Leuprolid trung bình [6].

Thải trừ. Thời gian bán thải là 3 giờ [7]. Sau khi dùng Leuprolid acetate 3,75mg cho 3 bệnh nhân, chỉ có dưới 5% liều dùng được tìm thấy dưới dạng chất gốc và chất chuyển hóa trong nước tiểu [6].

3. TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của hạ đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH). Gonadorelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên. Những thuốc tổng hợp tương tự GnRH có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn, và hiệu lực mạnh hơn so với GnRH tự nhiên [11]. Ban đầu gây ra sự giải phóng gonadotropin và hormone kích thích nang trứng (FSH) từ

thùy trước tuyến yên, nhưng nếu tiếp tục sử dụng sẽ gây ra tình trạng mất nhạy cảm tuyến yên. Vì gonadotropin kiểm soát việc giải phóng testosterone từ các tế bào Leydig tinh hoàn ở nam giới và estrogen từ buồng trứng ở nữ giới, nên leuprorelin ức chế hiệu quả nồng độ hormone sinh dục lưu thông trong khoảng 2 đến 4 tuần (sau khi nồng độ tăng thoáng qua ban đầu) và chúng vẫn bị ức chế trong suốt thời gian điều trị. Do đó, leuprorelin đã được sử dụng để điều trị nhiều bệnh liên quan đến hormone sinh dục như ung thư tuyến tiền liệt, lạc nội mạc tử cung, dậy thì sớm và u cơ tử cung. Leuprorelin cũng đã được sử dụng như một liệu pháp bổ sung, chủ yếu để ngăn ngừa sự gia tăng LH trước khi trứng trưởng thành đạt yêu cầu, ở những phụ nữ đang thụ tinh trong ống nghiệm [12].

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng sau khi kích thích ban đầu, việc sử dụng liên tục Leuprolid acetate dẫn đến ức chế quá trình sinh steroid ở buồng trứng và tinh hoàn. Tác dụng này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng thuốc. Việc sử dụng Leuprolid acetate đã dẫn đến ức chế sự phát triển của một số khối u phụ thuộc hormone (u tuyến tiền liệt ở chuột đực Noble và Dunning và khối u vú do DMBA gây ra ở chuột cái cũng như teo cơ quan sinh sản [6]. Ở người, tiêm dưới da liều duy nhất hàng ngày của Leuprolid acetate dẫn đến sự gia tăng ban đầu nồng độ hormone luteinizing (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH) lưu thông, dẫn đến sự gia tăng tạm thời nồng độ steroid sinh dục (testosterone và dihydrotestosterone ở nam giới, và estrone và estradiol ở phụ nữ tiền mãn kinh). Tuy nhiên, tiêm liên tục Leuprolid acetate hàng ngày dẫn đến giảm nồng độ LH và FSH. Ở nam giới, testosterone giảm xuống mức thiếu. Ở phụ nữ tiền mãn kinh, estrogen giảm xuống mức sau mãn kinh. Sự giảm này xảy ra trong vòng hai đến bốn tuần sau khi bắt đầu điều trị và nồng độ thiếu testosterone ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt đã được chứng minh trong thời gian lên đến năm năm [6].

4. CÁC ỨNG DỤNG TRÊN LÂM SÀNG

Ung thư tuyến tiền liệt

Ung thư tiền liệt tuyến là loại ung thư được chẩn đoán thường xuyên nhất ở nam giới tại hơn một nửa số quốc gia trên thế giới (112 trong số 185 quốc gia/vùng lãnh thổ), với ước tính 1,4 triệu ca mới vào năm 2020. Đây cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nam giới tại một phần tư các quốc gia trên thế giới (48 trong số 185 quốc gia), với ước tính 375.000 ca tử vong vào năm 2020 [13]. Hiện nay, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt có thể được thực hiện thông qua nhiều phương pháp khác

nau, bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, nội tiết, Trong đó nổi bật là biện pháp nội tiết. Theo đó bệnh nhân có thể cắt bỏ tinh hoàn bằng phẫu thuật hoặc bằng thuốc. Điều trị nội tiết là phương pháp dùng những loại thuốc chống lại sự hoạt động của hormone và sự tăng sinh của tuyến tiền liệt. Ung thư tuyến tiền liệt được chứng minh là loại ung thư phụ thuộc nhiều vào androgen. Do đó, hiện nay phương pháp điều trị bằng chất chủ vận hormone giải phóng hormone hoàng thể (LHRH) là hình thức điều trị cắt bỏ androgen (ADT) phổ biến và đã trở thành tiêu chuẩn chăm sóc cho bệnh ung thư tuyến tiền liệt di căn [14]. Các tác nhân ADT hàng đầu như chất chủ vận hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) tác dụng kéo dài (goserelin, histrelin, Leuprolid và triptorelin) hoặc chất đối kháng GnRH (degarelix). Hiệp hội tiết niệu châu Âu khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay cho cả bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng ở giai đoạn tiến triển của bệnh, cũng như ở bệnh nhân có triệu chứng ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, kết hợp với xạ trị và trong những trường hợp không khuyến khích điều trị triệt để hoặc không thể điều trị triệt để [15].

Leuprolid acetate lần đầu tiên được FDA chấp thuận cho ADT vào năm 1985 dưới dạng tiêm dưới da hàng ngày [16]. Sau đó, một số chế phẩm depot Leuprolid acetate đã được phát triển cho các chỉ định này. Lupron Depot(R) cho ADT có sẵn tại Hoa Kỳ với liều lượng 7,5mg (1 tháng), 22,5mg (3 tháng), 30mg (4 tháng) và 45mg (6 tháng) và được tiêm. Trong khi đó, một số chế phẩm Leuprolid acetate chung dùng lâu dài sử dụng các công nghệ bào chế khác nhau cũng có sẵn cho ADT [17].

Một nghiên cứu nhân mở với Lupron Depot(R) cho ADT đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của công thức depot Leuprolid acetate 45mg dùng trong 6 tháng ở 151 nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển tại chỗ và tiến triển đã được tiêm bắp 2 mũi cách nhau 24 tuần [18]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy công thức depot Leuprolid acetate dùng trong 6 tháng làm giảm liên tục nồng độ testosterone huyết thanh xuống mức thiếu ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển [18]. Dựa trên nghiên cứu này, công thức này đã được FDA chấp thuận và có sẵn tại Hoa Kỳ dưới dạng Lupron Depot(R) 45mg dùng trong 6 tháng. Sự sẵn có của chế phẩm depot Leuprolid acetate trong 6 tháng giới hạn số lần tiêm cần thiết mỗi năm là 2 lần, điều này có thể cải thiện khả năng tuân thủ điều trị và kết quả điều trị của bệnh nhân.

Các chất tương tự khác thuộc nhóm thuốc chủ vận hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) như triptorelin cũng được chứng minh có hiệu quả trong việc

giảm các triệu chứng đường tiết niệu dưới ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tiến triển [19]. Nghiên cứu của C. F. Heyns và cộng sự cho thấy Triptorelin làm giảm nồng độ testosterone chậm hơn nhưng vẫn duy trì được sự thiếu hiệu quả như Leuprolid. Không có bằng chứng nào cho thấy sự khởi phát chậm hơn gây ra tác dụng có hại [20]. Trong khi đó, nghiên cứu của so sánh hiệu quả của ba chất chủ vận hormone giải phóng hormone là Goserelin, triptorelin và Leuprolid trong việc thiếu hóa học ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được thực hiện bởi Myungsun Shim và cộng sự lại cho thấy triptorelin là chất chủ vận LHRH mạnh nhất, đạt được mức testosterone trung bình thấp nhất và tỷ lệ thiếu hóa học cao nhất ở mức testosterone < 10ng/dL [21]. Cùng so sánh trên 3 chất chủ vận trên nhưng để cập đến vấn đề hiệu quả - chi phí trong điều trị bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn theo quan điểm xã hội tại Iran mới đây đã đánh giá goserelin là chiến lược hiệu quả và tiết kiệm chi phí nhất so với 2 lựa chọn còn lại [22].

Bệnh lạc nội mạc tử cung và u xơ tử cung

Bệnh lạc nội mạc tử cung là một rối loạn có thể có tác động tàn phá đối với những người mắc bệnh, bao gồm các tác động có hại đến chất lượng cuộc sống, năng suất lao động và chi phí chăm sóc sức khỏe [23, 24]. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 10% ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, nhưng con số này ước tính này được cho là thấp vì những bệnh nhân mắc bệnh không có triệu chứng và những người có triệu chứng nhưng chưa được chẩn đoán phẫu thuật không được đưa vào trong ước tính này [24]. Thuốc chủ vận hormone giải phóng gonadotropin (GnRHa) có hiệu quả trong điều trị các triệu chứng liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung. Một thử nghiệm đa trung tâm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược giai đoạn III đánh giá việc sử dụng Leuprolid acetat liều 3,75mg hàng tháng được dùng cho phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung có triệu chứng cho thấy điểm số về đau bụng kinh, đau vùng chậu và nhạy cảm đều giảm đáng kể so với giả dược. Nồng độ Estradiol giảm đáng kể xuống mức mãn kinh ở nhóm sử dụng Leuprolid acetat. Tác dụng phụ phổ biến nhất là giãn mạch [25].

U xơ tử cung là khối u lành tính phát sinh từ các tế bào cơ trơn nằm trong tử cung [26]. U cơ được biết đến là khối u lành tính phổ biến nhất và xảy ra ở 20 - 50% phụ nữ trong thời kỳ sinh sản. Giống như bệnh lạc nội mạc tử cung, các triệu chứng quan sát được bao gồm đau vùng chậu, đau bụng kinh, chảy máu và rối loạn chức năng của cả cơ quan sinh sản và các cơ quan lân cận [7, 16]. U xơ là nguyên nhân chính gây cắt tử cung ở Hoa Kỳ và là nguyên nhân hàng

đầu gây nhập viện do các tình trạng phụ khoa không liên quan đến thai kỳ [26]. Giống như bệnh lạc nội mạc tử cung, các khối u này phản ứng với môi trường nội tiết tố của chúng và do đó, ức chế nội tiết tố bằng chất chủ vận GnRH, đặc biệt là Leuprolid acetate, được sử dụng để điều trị bệnh này. Leuprolid acetate thường được sử dụng như một biện pháp trước phẫu thuật để thu nhỏ kích thước khối u (khoảng 3 tháng). Leuprolid acetate được cho là có tác dụng ức chế tín hiệu estradiol và progesterone trong việc làm giảm kích thước u cơ trơn tử cung. Tác dụng này hoàn toàn có thể đảo ngược khi kết thúc điều trị, khối u có khả năng trở lại kích thước ban đầu [7].

Dậy thì sớm trung ương

Dậy thì sớm trung ương (Central precocious puberty - CPP) đề cập đến sự kích hoạt sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) xảy ra với tần suất được báo cáo là 1/5000-10000 đối với trẻ em gái ở Mỹ [28]. Dậy thì sớm có liên quan đến nguy cơ béo phì, tăng huyết áp, tiểu đường typ 2, bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quỵ, ung thư phụ thuộc estrogen và tử vong do tim mạch tăng cao. Các chất chủ vận GnRH đã được sử dụng rộng rãi từ những năm 1980 ở trẻ em mắc CPP tiến triển nhanh với mục đích phục hồi sự phát triển bình thường và dần trở thành tiêu chuẩn vàng trong điều trị ở những bệnh nhân này. Trong đó, các tác nhân được sử dụng nhiều nhất là Leuprolid và Triptorelin [29]. Nhiều dữ liệu đã được công bố liên quan đến thuốc tiêm Leuprolid acetate giải phóng kéo dài cho thấy liều 11,25mg có thể không ức chế hoàn toàn về mặt sinh hóa nhưng có thể ức chế lâm sàng các dấu hiệu dậy thì, bao gồm tốc độ tăng trưởng nhanh và trưởng thành xương sớm, Nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc depot Leuprolid acetate (LA) 45mg dùng trong 6 tháng theo đường tiêm bắp đã chứng minh hiệu quả trong 48 tuần thông qua việc ức chế hormone và các dấu hiệu vật lý của tuổi dậy thì. Việc điều trị được dung nạp tốt và tính an toàn tương tự với các chất chủ vận GnRH khác [30]. Nghiên cứu đánh giá tính an toàn và hiệu quả và khả năng dung nạp của Triptorelin và Leuprolid ở 110 bé gái bị ảnh hưởng bởi CPP cho thấy điều trị bằng Leuprolid và Triptorelin có vẻ hiệu quả và an toàn mà không có sự khác biệt đáng kể giữa hai loại thuốc này về mặt hiệu quả và khả năng dung nạp, khiến cả hai đều là lựa chọn tốt để điều trị CPP [31]. Tuy nhiên, đối với các bé gái mắc chứng dậy thì sớm trung ương vô căn (ICPP) thì triptorelin lại cho hiệu quả vượt trội hơn Leuprolid trong việc làm giảm nồng độ hormone sinh dục, giảm thể tích tử cung, đường kính nang trứng, thể tích buồng trứng, làm chậm tốc độ tăng trưởng và giảm độ trưởng thành [32].

Hỗ trợ sinh sản

Kích thích buồng trứng là một bước cơ bản trong công nghệ hỗ trợ sinh sản (assisted reproductive technology-ART) với mục đích thúc đẩy sự phát triển nang trứng trước khi giao hợp hoặc thụ tinh trong tử cung và tạo điều kiện thuận lợi cho việc lấy nhiều trứng trong một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) [33]. Leuprolid acetate cũng như các chất chủ vận GnRH khác đã được chứng minh là có lợi trong việc kích thích buồng trứng có kiểm soát và kết quả IVF khi kết hợp với thuốc tránh thai đường uống hoặc với kích thích FSH để ức chế androgen [34, 35]. Tác dụng của chất chủ vận GnRH trong việc hỗ trợ điều trị sinh sản bắt nguồn từ khả năng làm giảm tỷ lệ tăng đột biến LH sớm và do đó hoàng thể hóa sớm. Biểu hiện là tăng tỷ lệ chuyển phôi mỗi chu kỳ. Ngoài ra, việc giảm LH hoạt tính sinh học dẫn đến nồng độ androgen buồng trứng thấp hơn từ đó cải thiện tế bào trứng, tăng số lượng và sự đồng bộ của các nang đang phát triển và tăng số lượng tế bào trứng thu được khi lấy ra [36].

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có triển vọng so sánh Leuprolid acetate và triptorelin trong các chu kỳ công nghệ hỗ trợ sinh sản cho thấy chế phẩm depot của Leuprolid có liên quan đến tỷ lệ làm tổ và mang thai cao hơn chế phẩm depot của triptorelin khi được sử dụng trong giai đoạn giữa hoàng thể như một phần của phác đồ GnRH-a ức chế kéo dài trong IVF [37].

Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tình trạng sa sút trí tuệ, gây ra tình trạng mất trí nhớ, giảm chức năng nhận thức, làm ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống và làm việc của người bệnh. Bệnh Alzheimer (AD) có tác động đáng kể về kinh tế, xã hội và cảm xúc đến hầu hết mọi tầng lớp trong xã hội. Theo thống kê năm 2015, có khoảng 46,8 triệu người gặp tình trạng sa sút trí tuệ. Trong đó 60% là do bệnh Alzheimer [38, 39]. Từ những năm đầu của thế kỉ XX, người ta đã phát hiện ra tiềm năng điều trị Alzheimer của các chất chủ vận GnRH trong đó điển hình là Leuprolid. Từ đó đến nay, đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Leuprolid trên đối tượng bệnh nhân này cho thấy nhiều tín hiệu tích cực trong kết quả điều trị. Leuprolid acetate đã được chứng minh là có thể làm giảm nồng độ $A_{\beta 1-42}$ và $A_{\beta 1-40}$ trong não lần lượt là 3,5 lần và 1,5 lần sau 2 tháng điều trị ở chuột [40]. Kết quả từ các nghiên cứu trên người cho thấy những tín hiệu tích cực từ hiệu quả của Leuprolid trong điều trị Bệnh Alzheimer. Theo đó, một thử nghiệm lâm sàng nhỏ ở Châu Âu đã cho thấy sự cải thiện nhận thức ở những bệnh nhân nam mắc AD được

điều trị bằng Leuprolid cho ung thư tuyến tiền liệt [41]. Một nghiên cứu khác giai đoạn II, kéo dài 48 tuần, mù đôi, có đối chứng giả dược, liều lượng, tổng cộng 109 phụ nữ mắc AD từ nhẹ đến trung bình được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng Leuprolid liều thấp (11,25mg), Leuprolid liều cao (22,5mg) hoặc tiêm giả dược sau mỗi 12 tuần. Mặc dù thử nghiệm này không thành công trong việc chứng minh hiệu quả trong phân tích chính của toàn bộ quần thể nghiên cứu, nhưng kết quả của các phân tích phân nhóm thứ cấp theo kế hoạch cho thấy sự cải thiện về nhận thức và lâm sàng ở những phụ nữ được điều trị bằng Leuprolid liều cao [42].

Bệnh đường ruột

Bệnh đường ruột chức năng, còn được gọi là hội chứng ruột kích thích, được đặc trưng bởi các cơn co thắt bên trong thành đại tràng được nhận biết bằng các triệu chứng như đau bụng và chuột rút, buồn nôn, táo bón hoặc tiêu chảy. Năm 1989, Leuprolid acetate lần đầu tiên được đánh giá là một loại thuốc có thể làm giảm triệu chứng của hội chứng ruột kích thích trong một nghiên cứu thí điểm không chính thức [43]. Sau đó, các nghiên cứu kéo dài 12 tuần đã được tiến hành sử dụng liều 3,75mg hàng tháng. Kết quả cho thấy tình trạng buồn nôn, đau bụng, no sớm, chán ăn và chướng bụng đã giảm đáng kể ở 89% bệnh nhân [44].

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS)

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) là một rối loạn phổ biến có nguyên nhân chưa rõ, ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Bệnh này đặc trưng bởi tình trạng sản xuất androgen tăng cao, ảnh hưởng đến quá trình kiểm soát chu kỳ kinh nguyệt và quá trình rụng trứng [45]. Thông thường, các liệu pháp bao gồm việc thiết lập lại chu kỳ kinh nguyệt (sử dụng biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố và progesterone) và ức chế quá trình sinh steroid của buồng trứng bằng chất chủ vận GnRH. Do đó, Leuprolid acetate đã được nghiên cứu như một lựa chọn điều trị khả thi và các nghiên cứu chỉ ra rằng Leuprolid acetate có hiệu quả tương đương với một lựa chọn điều trị PCOS khác là đốt điện bằng laser nội soi [46]. Nghiên cứu trên động vật cho thấy việc điều trị trước 48 giờ sau khi sinh bằng một mũi tiêm duy nhất Leuprolid acetate depot (kéo dài 3 - 4 tuần) có thể làm tăng tỷ lệ rụng trứng và giảm u nang và nang trứng teo ở mô hình chuột được androgen hóa sau khi sinh [47].

Hội chứng tiền kinh nguyệt

Leuprolid acetate đã được nghiên cứu như một liệu pháp làm giảm các triệu chứng liên quan đến hội chứng tiền kinh nguyệt. Các nghiên cứu thí điểm được tiến hành

vào đầu những năm 1990 chỉ ra sự cải thiện đối với các triệu chứng này khi sử dụng hai liều khác nhau: tiêm 3,75 mg và 7,5 mg hàng tháng [48].

5. CÁC DẠNG BÀO CHẾ LEUPROLIDE

Việc sử dụng thuốc có bản chất là peptide và protein trong điều trị vẫn là một trong những thách thức lớn đối với ngành dược phẩm do khả năng hấp thu kém. Leuprorelin acetate là một nano peptid rất dễ tan trong nước, nhưng kém ổn định trong dịch cơ thể và được bài tiết nhanh chóng. Do đó, người ta đã phát triển các hệ thống cung cấp thuốc qua nhiều con đường khác nhau bao gồm đường uống, trực tràng, mũi hoặc âm đạo kể từ năm 1976. Tuy nhiên, sinh khả dụng vẫn chỉ đạt từ 1 - 5% [49]. Năm 1985, Leuprolid acetat được bào chế ở dạng tiêm dưới da hàng ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt tiến triển lần đầu tiên được FDA chấp thuận.

Trong suốt 30 năm qua, các dạng bào chế của Leuproide đã được chú trọng nghiên cứu và phát triển nhằm kéo dài thời gian tác dụng, tăng mức độ tuân thủ điều trị và kiểm soát liều chính xác hơn. Nổi bật nhất là các công thức giải phóng kéo dài chẳng hạn như dạng vi cầu PLGA tiêm bắp), tên thương mại là Luron Depot, có khả năng phóng thích thuốc trong 1 đến 6 tháng với liều 7,5mg; 22,5mg; 30mg và 45mg. Một chế phẩm khác là Eligard® tiêm dưới da, sử dụng hệ thống phân phối độc quyền với polyme phân hủy sinh học hòa tan trong dung môi lỏng tương thích sinh học để tạo thành gel cũng mang lại tác dụng trong thời gian 1 - 6 tháng với mức liều tương tự [50]. Leuprolide còn được bào chế dưới dạng implant dưới da sử dụng bơm thẩm thấu DUROS với tên thương mại là Viadur. Công nghệ này giúp đưa thuốc vào cơ thể liên tục, ổn định với mức liều leuprolide 65mg, thải thuốc khoảng 120µg/ngày trong 12 tháng liên tục, cải thiện các vấn đề liên quan đến sự tuân thủ điều trị. Đây là các dạng bào chế phổ biến nhất hiện nay [51].

Bảng 1. Một số công thức bào chế Leuprolide dạng tiêm dựa trên PLGA hoặc PLA [56]

Tên thương mại	Chỉ định	Đường dùng	Loại	Thời gian tác dụng	Liều dùng	Năm FDA phê duyệt
Lupron Depot	Ung thư tuyến tiền liệt	Tiêm bắp	PLGA/PLA	1, 3, 4, 6 tháng	7,5 mg/tháng	1989
Lupron Depot-PED	Dậy thì sớm trung ương	Tiêm bắp	PLGA	1, 3 tháng	7,5 mg/tháng	1993

Lupron	Lạc nội mạc tử cung	Tiêm bắp	PLGA	1 tháng	3,75 mg/tháng	1995
Eligard	Ung thư tuyến tiền liệt	Tiêm dưới da	PLGA	1, 3, 4, 6 tháng	7,5 mg/tháng	2002
Lupaneta Pack	Lạc nội mạc tử cung	Tiêm bắp	PLGA	3 tháng	3,75 mg/tháng	2012

Mặc dù thời gian tác dụng của Leuprolid đã được cải thiện trong các công thức thuốc tiêm, tuy nhiên việc sử dụng các thuốc bằng con đường này, đặc biệt là các thuốc có bản chất là peptid vẫn gây những phản ứng khó chịu tại nơi tiêm. Do vậy người ta còn hành nhiều nghiên cứu cố gắng cải thiện sự hấp thu thuốc qua đường uống. Theo đó, J. Iqbal và cộng sự đã nghiên cứu công thức gel chitosan/GSH thiolate hay thiết kế dạng hạt nano dựa trên axit polyacrylic (PAA) cho Leuprolid [52, 53]. H. Yuan cũng báo cáo về sự ghép cặp ion kỵ nước là một phương pháp thích hợp để cải thiện quá trình đóng gói thuốc và giải phóng kéo dài đối với Leuprolid [54, 55]. Tuy đã đạt được nhiều tiến bộ trong nghiên cứu, nhưng cho đến nay, các nỗ lực phát triển dạng uống của Leuprolide vẫn đang dừng ở mức thử nghiệm, và chưa có chế phẩm đường uống nào được phê duyệt chính thức trong điều trị lâm sàng.

6. LEUPROLIDE TRONG PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CỦA BỘ Y TẾ

Năm 2020, Bộ Y Tế đã ban hành tài liệu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Theo đó, liệu pháp ức chế Androgen (Androgen deprivation therapy - ADT) đóng vai trò cơ bản trong điều trị UTTL di căn. Liệu pháp này cho hiệu quả tương đương với biện pháp cắt tinh hoàn ngoại khoa. Tuy nhiên, cần cân nhắc khi sử dụng thường quy. Các chất đối kháng được ưu tiên cho các trường hợp di căn xương có chèn ép tủy, và các trường có triệu chứng rầm rộ cần kiểm soát nhanh. Những trường hợp có nguy cơ bùng phát mạnh các triệu chứng khi sử dụng đồng vận GnRH cần phải được điều trị trước bằng kháng Androgen ít nhất 7 ngày. Bộ Y Tế không khuyến cáo điều trị ngắt quãng cho UTTL di căn, trừ trường hợp có nhiều tác dụng không mong muốn và PSA (Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt) đạt gần triệt tiêu với ADT). Liệu pháp ADT kết hợp với Docetaxel, ADT kết hợp với Abiraterone acetate và ADT kết hợp với liệu pháp xạ trị khu trú đem lại những lợi ích đã được chứng minh [58].

7. KẾT LUẬN

Leuprolid acetate, một chất chủ vận GnRH tổng hợp, đã khẳng định vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh

lý liên quan đến rối loạn nội tiết, đặc biệt là ung thư tuyến tiền liệt. Nhờ ức chế bền vững quá trình tiết hormone sinh dục, thuốc không chỉ giúp kiểm soát tiến triển bệnh mà còn cải thiện đáng kể chất lượng sống cho người bệnh. Ngoài ra, Leuprolid còn được ứng dụng rộng rãi trong nhiều chỉ định lâm sàng khác như lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, dậy thì sớm trung ương và hỗ trợ sinh sản. Sự phát triển của các dạng bào chế phóng thích kéo dài và hệ thống cấy dưới da đã góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tần suất sử dụng thuốc và cải thiện mức độ tuân thủ của bệnh nhân. Mặc dù các công thức đường uống vẫn đang được nghiên cứu, những tiến bộ trong công nghệ bào chế hứa hẹn mở ra hướng đi mới cho việc cá nhân hóa điều trị, tăng cường hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ. Với tiềm năng lâm sàng ngày càng mở rộng, Leuprolid tiếp tục là một trong những lựa chọn điều trị nền tảng trong y học hiện đại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J., Matsuo H., Baba Y., Redding T. W., Nair R. M. G., Debeljuk L., White W. F., "Gonadotropin-Releasing Hormone: One Polypeptide Regulates Secretion of Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones," *Science*, 173 (4001), 1036–1038, 1971. <https://doi.org/10.1126/science.173.4001.1036>.
- [2]. Redding T. W., Schally A. V., "Inhibition of Prostate Tumor Growth in Two Rat Models by Chronic Administration of D-Trp6 Analogue of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78 (10), 6509–6512, 1981. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.10.6509>.
- [3]. Gillatt D., "Antiandrogen Treatments in Locally Advanced Prostate Cancer: Are They All the Same?," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 132 (S1), 17–26, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0133-5>.
- [4]. Schally A. V., Redding T. W., Comaru-Schally A. M., "Inhibition of Prostate Tumors by Agonistic and Antagonistic Analogs of LH-RH," *The Prostate*, 4 (6), 545–552, 1983. <https://doi.org/10.1002/pros.2990040602>.
- [5]. Allen J. M., O'shea J. P., Mashiter K., Williams G., Bloom S. R., "Advanced Carcinoma of the Prostate: Treatment with a Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist," *Br Med J Clin Res Ed*, 286 (6378), 1607–1609, 1983.
- [6]. *Leuprolide: Package Insert / Prescribing Information*. Drugs.com. <https://www.drugs.com/pro/leuprolide.html> (accessed 2024-12-16).
- [7]. Wilson A. C., Vadakkadath Meethal S., Bowen R. L., Atwood C. S., "Leuprolide Acetate: A Drug of Diverse Clinical Applications," *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16 (11), 1851–1863, 2007. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.11.1851>.
- [8]. Bowen R. L., Verdile G., Liu T., Parlow A. F., Perry G., Smith M. A., Martins R. N., Atwood C. S., "Luteinizing Hormone, a Reproductive Regulator That Modulates the Processing of Amyloid- β Precursor Protein and Amyloid- β Deposition," *J. Biol. Chem.*, 279 (19), 20539–20545, 2004.
- [9]. Atwood C. S., Meethal S. V., Liu T., Wilson A. C., Gallego M., Smith M. A., Bowen R. L., "Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis with Menopause and Andropause Promotes Neurodegenerative Senescence," *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 64 (2), 93–103, 2005.
- [10]. Crisp P., Sorkin E. M., "Leuprorelin: A Review of Its Pharmacology and Therapeutic Use in Prostatic Disorders," *Drugs Aging*, 1 (6), 487–509, 1991. <https://doi.org/10.2165/00002512-199101060-00008>.
- [11]. Bộ Y tế, *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. NXB Khoa học và Kỹ thuật, 2022.
- [12]. Plosker G. L., Brogden R. N., "Leuprorelin," *Drugs*, 48 (6), 930–967, 1994. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448060-00008>.
- [13]. Bergengren O., Pekala K. R., Matsoukas K., Fainberg J., Mungovan S. F., Bratt O., Bray F., Brawley O., Luckenbaugh A. N., Mucci L., "Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors - a Systematic Review," *Eur. Urol.*, 84 (2), 191–206, 2003.
- [14]. Mcleod D. G., "Hormonal Therapy: Historical Perspective to Future Directions," *Urology*, 61 (2), 3–7, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02393-2](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02393-2).
- [15]. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Schmid H.P., Van der Kwast T., Wiegel T., Zattoni F., Heidenreich A., "EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer," *Eur. Urol.*, 59 (4), 572–583, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.025>.
- [16]. Chwalisz K., "Clinical Development of the GnRH Agonist Leuprolide Acetate Depot," *FS Rep.*, 4 (2, Supplement), 33–39, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2022.11.011>.
- [17]. Hoda M. R., Kramer M. W., Merseburger A. S., Cronauer M. V., "Androgen Deprivation Therapy with Leuprolide Acetate for Treatment of Advanced Prostate Cancer," *Expert Opin. Pharmacother.*, 18 (1), 105–113, 2017. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1258058>.
- [18]. Crawford E. D., Moul J. W., Sartor O., Shore N. D., "Extended Release, 6-Month Formulations of Leuprolide Acetate for the Treatment of Advanced Prostate Cancer: Achieving Testosterone Levels below 20 Ng/Dl," *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 11 (9), 1465–1474, 2015. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1073711>.
- [19]. Gil T., Aoun F., Cabri P., Perrot V., van Velthoven R., "Triptorelin for the Relief of Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Advanced Prostate Cancer: Results of a Prospective, Observational, Grouped-Analysis Study," *Ther. Adv. Urol.*, 9 (7), 179–190, 2017. <https://doi.org/10.1177/1756287217712379>.
- [20]. Heyns C. F., Simonin M.P., Groscurin P., Schall R., Porchet H. C., "South African Triptorelin Study Group. Comparative Efficacy of Triptorelin Pamoate and Leuprolide Acetate in Men with Advanced Prostate Cancer," *BJU Int.*, 92 (3), 226–231, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04308.x>.

- [21]. Shim M., Bang W. J., Oh C. Y., Lee Y. S., Cho J. S., "Effectiveness of Three Different Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists in the Chemical Castration of Patients with Prostate Cancer: Goserelin versus Triptorelin versus Leuprolide," *Investig. Clin. Urol.*, 60 (4), 244–250, 2019. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.4.244>.
- [22]. Rezaee M., Karimzadeh I., Hashemi-Meshkini A., Zeighami S., Bazyar M., Lotfi F., Keshavarz K., "Cost-Effectiveness Analysis of Triptorelin, Goserelin, and Leuprolide in the Treatment of Patients With Metastatic Prostate Cancer: A Societal Perspective," *Value Health Reg.*, 42, 100982, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2024.01.004>.
- [23]. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., Bokor A., Brandes I., Brodzsky V., Canis M., Colombo G. L., DeLeire T., "The Burden of Endometriosis: Costs and Quality of Life of Women with Endometriosis and Treated in Referral Centres," *Hum. Reprod.*, 27 (5), 1292–1299, 2012.
- [24]. Surrey E. S., "GnRH Agonists in the Treatment of Symptomatic Endometriosis: A Review," *FS Rep.*, 4 (2), 40–45, 2023.
- [25]. Dlugi A. M., Miller J. D., Knittle J., Group L. S., "Lupron Depot (Leuprolide Acetate for Depot Suspension) in the Treatment of Endometriosis: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study," *Fertil. Steril.*, 54 (3), 419–427, 1990.
- [26]. Harris H. R., Petrick J. L., Rosenberg L., "The Epidemiology of Uterine Fibroids: Where Do We Go from Here?," *Fertil. Steril.*, 117 (4), 841–842, 2022.
- [27]. Rackow B. W., Arici A., "Options for Medical Treatment of Myomas," *Obstet. Gynecol. Clin.*, 33 (1), 97–113, 2006.
- [28]. Alghamdi A., "Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management," *Cureus*, 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.47485>.
- [29]. Valenzise M., Nasso C., Scarfone A., Rottura M., Cafarella G., Pallio G., Visalli G., Di Prima E., Nasso E., Squadrito V., Wasniewska M., Irrera P., Arcoraci V., Squadrito F., "Leuprolide and Triptorelin Treatment in Children with Idiopathic Central Precocious Puberty: An Efficacy/Tolerability Comparison Study," *Front. Pediatr.*, 11, 1170025, 2023. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1170025>.
- [30]. Klein K. O., Maura N., Nayak S., Sunil B., Martinez-Placencia B. M., Dragnic S., Ballina M., Zhou Q., Kansra A. R., "Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study," *J. Endocr. Soc.*, 7 (7), bvad071, 2023.
- [31]. Valenzise M., Nasso C., Scarfone A., Rottura M., Cafarella G., Pallio G., Visalli G., Di Prima E., Nasso E., Squadrito V., Wasniewska M., Irrera P., Arcoraci V., Squadrito F., "Leuprolide and Triptorelin Treatment in Children with Idiopathic Central Precocious Puberty: An Efficacy/Tolerability Comparison Study," *Front. Pediatr.*, 11, 1170025, 2023. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1170025>.
- [32]. Wang L., Jiang Q., Wang M., Xu J., Jin J., "The Effect of Triptorelin and Leuprolide on the Level of Sex Hormones in Girls with Central Precocious Puberty and Its Clinical Efficacy Analysis," *Transl. Pediatr.*, 10 (9), 2307–2312, 2021. <https://doi.org/10.21037/tp-21-352>.
- [33]. Ip P. N. P., Mak J. S. M., Law T. S. M., Ng K., Chung J. P. W., "A Reappraisal of Ovarian Stimulation Strategies Used in Assisted Reproductive Technology," *Hum. Fertil.*, 26 (4), 824–844, 2023. <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2261627>.
- [34]. Genazzani A. D., Petraglia F., Battaglia C., Gamba O., Volpe A., Genazzani A. R., "A Long-Term Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist plus a Low-Dose Oral Contraceptive Improves the Recovery of the Ovulatory Function in Patients with Polycystic Ovary Syndrome," *Fertil. Steril.*, 67 (3), 463–468, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)80070-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)80070-2).
- [35]. Foong S. C., Abbott D. H., Zschunke M. A., Lesnick T. G., Phy J. L., Dumesic D. A., "Follicle Luteinization in Hyperandrogenic Follicles of Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing Gonadotropin Therapy for in Vitro Fertilization," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91 (6), 2327–2333, 2006. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2142>.
- [36]. Geber S., Sales L., Sampaio M. A. C., "Comparison Between a Single Dose of Goserelin (Depot) and Multiple Daily Doses of Leuprolide Acetate for Pituitary Suppression in IVF Treatment: A Clinical Endocrinological Study of the Ovarian Response," *J. Assist. Reprod. Genet.*, 19 (7), 313, 2002. <https://doi.org/10.1023/A:1016054424966>.
- [37]. Orvieto R., Kerner R., Krissi H., Ashkenazi J., Ben Rafael Z., Bar-Hava I., "Comparison of Leuprolide Acetate and Triptorelin in Assisted Reproductive Technology Cycles: A Prospective, Randomized Study," *Fertil. Steril.*, 78 (6), 1268–1271, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04262-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04262-0).
- [38]. Mayeux R., Stern Y., "Epidemiology of Alzheimer Disease," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2 (8), a006239, 2012. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.
- [39]. World Alzheimer Report, *The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends*. 2015.
- [40]. Bowen R. L., Verdile G., Liu T., Parlow A. F., Perry G., Smith M. A., Martins R. N., Atwood C. S., "Luteinizing Hormone, a Reproductive Regulator That Modulates the Processing of Amyloid- β Precursor Protein and Amyloid- β Deposition," *J. Biol. Chem.*, 279 (19), 20539–20545, 2004. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311993200>.
- [41]. Nedelec C., Ragot S., Irani J., Pires C., Gil R., Doré B., "Effects by androgen suppression with luteinizing hormone on cognitive functions in men treated for cancer of prostate," *Prog. Urol.*, 19 (1), 47–53, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2008.09.056>.
- [42]. Bowen R. L., Perry G., Xiong C., Smith M. A., Atwood C. S., "A Clinical Study of Lupron Depot in the Treatment of Women with Alzheimer's Disease: Preservation of Cognitive Function in Patients Taking an Acetylcholinesterase Inhibitor and Treated with High Dose Lupron Over 48 Weeks," *J. Alzheimer's Dis.*, 44 (2), 549–560, 2015. <https://doi.org/10.3233/JAD-141626>.
- [43]. Moghissi K. S., "Clinical Applications of Gonadotropin-Releasing Hormones in Reproductive Disorders," *Endocrinol. Metab. Clin.*, 21 (1), 125–140, 1992. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30235-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30235-4).

- [44]. Mathias J. R., Clench M. H., Reeves-Darby V. G., Fox L. M., Hsu P. H., Roberts P. H., Smith L. L., Stiglich N. J., "Effect of Leuprolide Acetate in Patients with Moderate to Severe Functional Bowel Disease," *Dig. Dis. Sci.*, 39 (6), 1155–1162, 1994. <https://doi.org/10.1007/BF02093778>.
- [45]. Setji TL, Brown AJ, "Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome," *Minerva Med.*, 98(3):175-89. PMID: 17592439, 2007.
- [46]. PRIME PubMed | *Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease.* https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/3116031/Clinical_and_hormonal_effects_of_chronic_gonadotropin_releasing_hormone_agonist_treatment_in_polycystic_ovarian_disease_ (accessed 2025-03-02).
- [47]. Serrano Mujica L. K., Bertolin K., Bridi A., Glanzner W. G., Rissi V. B., de Camargo F. de los S., Zanella R., Prestes O. D., Moresco R. N., Antoniazzi A. Q., Dias Gonçalves P. B., Premaor M. O., Comim F. V., "The Impact of Postnatal Leuprolide Acetate Treatment on Reproductive Characteristics in a Rodent Model of Polycystic Ovary Syndrome," *Mol. Cell. Endocrinol.*, 442, 125–133, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.12.015>.
- [48]. Mezrow G., Shoupe D., Spicer D., Lobo R., Leung B., Pike M., "Depot Leuprolide Acetate with Estrogen and Progestin Add-Back for Long-Term Treatment of Premenstrual Syndrome," *Fertil. Steril.*, 62 (5), 932–937, 1994. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57053-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57053-8).
- [49]. Okada H., "One- and Three-Month Release Injectable Microspheres of the LH-RH Superagonist Leuprorelin Acetate," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28 (1), 43–70, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00050-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00050-1).
- [50]. Chu F. M., Jayson M., Dineen M. K., Perez R., Harkaway R., Tyler R. C., "A Clinical Study Of 22.5 Mg. La-2550: A New Subcutaneous Depot Delivery System For Leuprolide Acetate For The Treatment Of Prostate Cancer," *J. Urol.*, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64625-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64625-3).
- [51]. Takada N., Kawabe H., "Leuprorelin (Leuplin, Lupron, Viadur)," In *Drug Discovery in Japan: Investigating the Sources of Innovation*, Nagaoka, S., Ed., Springer: Singapore, 65–84, 2019. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8906-1_5.
- [52]. Iqbal J., Vigil C., Moser G., Gasteiger M., Perera G., Bernkop-Schnürch A., "Development and in Vivo Evaluation of a New Oral Nanoparticulate Dosage Form for Leuprolide Based on Polyacrylic Acid," *Drug Deliv.*, 18 (6), 432–440, 2011. <https://doi.org/10.3109/10717544.2011.577108>.
- [53]. Iqbal J., Shahnaz G., Perera G., Hintzen F., Sarti F., Bernkop-Schnürch A., "Thiolated Chitosan: Development and in Vivo Evaluation of an Oral Delivery System for Leuprolide," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 80 (1), 95–102, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.09.010>.
- [54]. Choi S. H., Park T. G., "Hydrophobic Ion Pair Formation between Leuprolide and Sodium Oleate for Sustained Release from Biodegradable Polymeric Microspheres," *Int. J. Pharm.*, 203 (1), 193–202, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00457-9).
- [55]. Yuan H., Jiang S.P., Du Y.Z., Miao J., Zhang X.G., Hu F.Q., "Strategic Approaches for Improving Entrapment of Hydrophilic Peptide Drugs by Lipid Nanoparticles," *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 70 (2), 248–253, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.12.031>.
- [56]. Muttenthaler M., King G. F., Adams D. J., Alewood P. F., "Trends in Peptide Drug Discovery," *Nat. Rev. Drug Discov.*, 20 (4), 309–325, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>.
- [57]. *Leuprolide Acetate Market Share | Forecasts Report, 2023-2032.* Global Market Insights Inc. <https://www.gminsights.com/industry-analysis/leuprolide-acetate-market> (accessed 2025-03-30).
- [58]. Quyết định số 3130/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt".

AUTHORS INFORMATION

**Phung Minh Phuong¹, Trieu Thi Trang¹, Doan Ngan Hoa¹,
Le Thi Phuong Hoa², Luong Xuan Huy¹**

¹School of Medicine and Pharmacy - Phenikaa University, Vietnam

²Faculty of Biology, Hanoi National University of Education, Hanoi city, Vietnam