

© А. З. Морчиладзе, В. А. Савина,
Н. Н. Ткаченко, М. И. Ярмолинская

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ ЛЕТРОЗОЛА ДЛЯ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11-006.2-031.14

■ Целью исследования явилось изучение эффективности применения различных доз ингибитора ароматазы летрозола при стимуляции функции яичников у больных синдромом поликистозных яичников (СПЯ). В исследование включены 24 женщины, получавшие летрозол в дозе 2,5–5 мг в сутки с 3-го по 7-й день менструального цикла. При отсутствии овуляции на фоне применения летрозола в дозе 2,5 мг, в следующем цикле доза препарата была увеличена до 5 мг в сутки. Всем женщинам при достижении лидирующим фолликулом размера 18 мм и более вводилась разрешающая доза хорионического гонадотропина (ХГ). Обследование включало ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня гонадотропинов, андрогенов и эстрадиола в периферической крови. Применение летрозола привело к восстановлению овуляторного цикла у 20 женщин с СПЯ. Индукция овуляции летрозолом оказалась эффективной у пяти из семи больных, резистентных к кломифену. Результаты работы позволяют считать, что использование летрозола в дозе 5,0 мг является предпочтительным по сравнению с дозой 2,5 мг в сутки, приводя к достоверному увеличению частоты наступления беременности.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; гормональная недостаточность яичников; индукция овуляции; ингибиторы ароматазы.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм нормогонадотропной недостаточности яичников, которая составляет 80%, а по некоторым данным, 90% всех форм гиперандрогенемии [8, 16]. Встречаемость СПЯ в структуре ановуляторного бесплодия достигает 70–75% [1, 2]. Наиболее частыми клиническими проявлениями СПЯ являются увеличение яичников с множественными антральными фолликулами, ановуляция, нарушение менструального цикла по типу опсоменореи, избыток мужских половых гормонов в крови, гирсутизм.

Принцип лечения бесплодия, обусловленного СПЯ, заключается в восстановлении овуляции. На международном симпозиуме в Фессалониках в 2007 г. [6], препаратом первой линии для достижения овуляции при СПЯ, был признан кломифен, препаратом второй линии — гонадотропины, следующим этапом при неэффективности консервативной терапии — хирургический метод лечения — электрокаутеризация яичников.

Наблюдается значительное расхождение между частотой овуляции и наступления беременности у женщин, применяющих кломифен. Если овуляция происходит у 60–80% больных, использующих кломифен, то беременность наступает лишь у 20–30% из них. В дополнение к этому, отмечено, что 20–25% женщин с СПЯ были резистентны к кломифену [12, 17]. Периферические антиэстрогенные эффекты кломифена, проявляющиеся отсутствием адекватной трансформации эндометрия и/или цервикальной слизи, объясняют низкую частоту наступления беременности при достаточно высокой частоте овуляции [13]. «Бедный» ответ на индукцию овуляции кломифеном также объясняется сниженным маточным кровотоком в перимплантационный период [14]. Одним из основных недостатков применения кломифена считается высокая частота многоплодных беременностей, которая варьирует в пределах 6–11% [5, 22], а частота синдрома гиперстимуляции яичников составляет около 6% [11]. К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих о том, что использование гонадотропинов у женщин с СПЯ ассоциируется с высокой частотой развития избыточного количества фолликулов и повышенным риском синдрома гиперстимуляции яичников (10–15%).

В течение последних нескольких лет появились сообщения об успешном применении ингибиторов ароматазы при ановуляторном бесплодии, в том числе при СПЯ [17, 18, 21]. Ароматаза является микросомальным цитохромом P450, гемопротеин-содержащим энзимным комплексом, который катализирует превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Ингибиторы ароматазы третьего поколения представлены двумя нестероидными препаратами — летрозолом (фемара) и анастрозолом (арамидекс), и одним стероидным препаратом — эксеместаном.

Механизм действия ингибиторов ароматазы заключается в торможении превращения андрогенов в эстрогены как на уровне ЦНС, так и на периферии. Ингибиторы ароматазы обеспечивают блокаду продукции эстрогенов, стимулируя по принципу отрицательной обратной связи секрецию гонадотропинов и, как следствие, фолликулогенез в яичниках. Предполагается, что фолликулярный рост и созревание ооцита в ходе применения ингибиторов ароматазы являются следствием повышения внутрифолликулярного уровня андрогенов, усиливающих эффекты ФСГ, и увеличения внутрифолликулярного содержания инсулиноподобного ростового фактора I, синергичного с ФСГ [4, 10].

Эффективность ингибиторов ароматазы при СПЯ представляется достаточно неожиданной, так как гиперпродукция лютеинизирующего гормона (ЛГ) при этом заболевании приводит к относительной ароматазной недостаточности яичников и повышению уровня андрогенов в крови. Принято считать, что именно гиперандрогенемия является основной причиной нарушения фолликулогенеза и ановуляции у больных СПЯ [9, 23].

В целях индукции овуляции летрозол применяется обычно в двух режимах: по 2,5 мг или 5 мг/сут с 3-го по 7-й день менструального цикла или в однократной дозе 20 мг на 3-й день менструального цикла. Частота наступления беременности у больных СПЯ на фоне стимуляции яичников летрозолом колеблется в широких пределах от 9,1 % до 44 % [15]. Неоднородность результатов может быть частично связана с патогенетической гетерогенностью СПЯ.

Цель исследования

Изучение механизма действия и эффективности применения различных доз летрозола при индукции овуляции у женщин с СПЯ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 24 женщины с СПЯ в возрасте от 25 до 37 лет с ановуляцией, подтвержденной гормональными и ультразвуковыми методами. Средний возраст обследованных больных составил $28,5 \pm 0,7$ года. Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 18,5 до 27 и в среднем составил $23,2 \pm 0,5$. У 8 обследованных женщин обнаружен гирсутизм легкой и средней степени тяжести. Возраст менархе колебался от 10 до 17 лет и в среднем составил $12,4 \pm 0,5$ года. Позднее менархе (в возрасте старше 15 лет) отмечено у 6 обследованных женщин. Нарушение менструального цикла по типу олиго-опсоменореи было у всех больных СПЯ, у 17 из них нарушения цикла начались с менархе, вторичная аменорея отмеча-

лась у 4 больных. Продолжительность вторичной аменореи варьировала от 6 до 32 месяца и в среднем составила $14,3 \pm 0,3$ месяцев. Первичным бесплодием страдали 18 больных, вторичным 6 больных, среди которых одна женщина имела в анамнезе роды, три женщины — невынашивание беременности, две — искусственные аборты. Длительность бесплодия в среднем составила $39,3 \pm 4,0$ мес. Трое из 24 больных в прошлом нигде не лечились, 17 женщин получали только консервативное лечение, 4 — консервативное и хирургическое лечение. Количество безуспешных циклов с индукцией овуляцией кломифеном составило $4,2 \pm 0,4$. У 7 обследованных больных была подтверждена резистентность к кломифену. Всем больным с целью исключения трубного бесплодия была проведена проверка проходимости маточных труб с помощью гистеросальпингографии или хромогидротубации при лапароскопии. У всех женщин гормональное лечение СПЯ было отменено за 4 месяца до включения в протокол. Обследование мужчин сводилось к однократному анализу спермы, при оценке фертильности которой использовались соответствующие параметры ВОЗ.

Критериями исключения явились: сахарный диабет, ожирение или дефицит массы тела, гипотиреоз, пролактинсекретирующая аденома гипофиза, гиперандрогенемия надпочечникового происхождения, системные заболевания. Гормональное обследование включало определение в крови ЛГ, ФСГ, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), общего тестостерона (Алкор Био — Россия), а также андростендиона, свободного тестостерона, эстрадиола (DRG diagnostics, Германия) иммуноферментным методом на 2–3 и 8–9 день менструального цикла. УЗИ органов малого таза проводили вагинальным датчиком (7,5 МГц — SonoaceX4 — Корея). Оценивали толщину и эхогенность эндометрия, количество и размеры лидирующих фолликулов на 8, 12 и 14 день менструального цикла. Во II-ой фазе цикла определяли наличие желтого тела и структуру эндометрия.

Статистическую обработку проводили с использованием программ «Statistica 6.0». В сравниваемых группах определяли среднее арифметическое значение (М) и стандартную ошибку среднего значения (m). Показатель достоверности «р» рассчитывали с использованием парного критерия Стьюдента. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Всем женщинам проводили стимуляцию овуляции по следующей схеме. Стимуляция начиналась на 3-й день после спонтанного или индуци-

Таблица 1

Размеры лидирующего фолликула ($M \pm m$) у обследованных женщин

Доза летрозолола	День цикла		
	8	12	14
2,5 мг	9,4 $\pm$ 0,5	16,1 $\pm$ 0,5	19,1 $\pm$ 1,4
5 мг	9,9 $\pm$ 0,6	18,6 $\pm$ 1,1	20,8 $\pm$ 1,9
p	p>0,7	p>0,08	p>0,8

рованного прогестероном менструального цикла. Начальная доза летрозолола составила 2,5 мг в сутки в течение 5 последовательных дней (24 женщины — 38 циклов). В последующем в зависимости от ответа яичников в предыдущем цикле доза препарата оставалась прежней при подтвержденной овуляции или увеличивалась до 5,0 мг в сутки (12 женщин, 18 циклов). При достижении фолликулом размера 18 мм и более вводили разрешающую дозу хорионического гонадотропина (10 000 ЕД). Поддержку II-ой фазы проводили натуральным микронизированным прогестероном или дидрогестероном.

Результаты исследования

На фоне индукции овуляции летрозолом у трех женщин из 24 наблюдались нейро-вегетативные проявления легкой степени тяжести в виде приливов менее 10 раз в сутки, которые прекратились через день после отмены приема препарата. У одной женщины отмечены диспептические явления в виде тошноты и однократной рвоты в первый день приема летрозолола. Серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата, ни у одной больной не было отмечено.

Согласно полученным данным, в 41 овуляторном цикле с применением летрозолола среднее число фолликулов в диаметре более 18 мм к моменту введения ХГ составило 1,3 $\pm$ 0,2, причем в 34 из них в процессе индуцированного фолликулогенеза созрел один фолликул, в 6 циклах два фолликула. Средняя продолжительность времени достижения фолликулом предовуляторной стадии развития составила 13,5 $\pm$ 0,2 дня. Признаки преждевременной лютеинизации фолликула при УЗИ обнаружены в одном случае. Овуляция без введения разрешающей дозы ХГ произошла также у одной женщины. Средний диаметр доминантного фолликула на 12–14 день менструального цикла у женщин с подтвержденной овуляцией составил 18 $\pm$ 1,3 мм. Размеры лидирующего фолликула у обследованных женщин были сопоставимы на фоне приема разных доз летрозолола (табл. 1). Не было также выявлено достоверных отличий толщины эндометрия в течение цикла в зависимости от дозы летрозолола (табл. 2).

Таблица 2

Толщина эндометрия ($M \pm m$) у обследованных больных

Доза летрозолола	День цикла		
	8	12	14
2,5 мг	7,0 $\pm$ 0,1	8,4 $\pm$ 0,1	9,1 $\pm$ 0,3
5 мг	6,7 $\pm$ 0,2	8,0 $\pm$ 0,2	8,7 $\pm$ 0,3
P	p>0,1	p>0,5	p>0,7

Восстановление овуляторного цикла было достигнуто у 20 женщин. У 4 женщин сохранялся ановуляторный цикл в трех курсах стимуляции летрозолом. Применение летрозолола оказалось эффективным у 5 из 7 женщин, резистентных к кломифену. Из четырех женщин с вторичной аменореей при стимуляции яичников летрозолом в дозе 2,5 мг в сутки у двух сохранялась ановуляция, у остальных двух наблюдалась недостаточность лютеиновой фазы. Увеличение дозы летрозолола до 5,0 мг в сутки привело к восстановлению овуляции у всех женщин, у двух наступила беременность. Всего при индукции овуляции летрозолом наступило 12 беременностей (50% в расчете на число женщин и 21,4% на число циклов стимуляции). У одной женщины имело место многоплодие (двойня). Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках наблюдалось у одной женщины. В циклах с применением летрозолола мы не отмечали резко выраженной мультифолликулярной реакции и, как следствие, не регистрировали ни одного случая синдрома гиперстимуляции яичников.

У женщин, применявших летрозол в дозе как 2,5 мг так и 5 мг в сутки, наблюдалось достоверное увеличение ФСГ и ЛГ на 8–9 день цикла ($p<0,001$) (табл. 3). Уровень эстрадиола в сыворотке крови на 8–9-й день цикла был значительно ниже, чем на 2–3-й день ($p<0,001$). Применение ингибитора ароматазы летрозолола в дозе 5,0 мг приводило к еще большему снижению уровня эстрадиола в периферической крови по сравнению с его уровнем на фоне приема летрозолола 2,5 мг в сутки. Содержание тестостерона и андростерона в сыворотке крови в результате приема летрозолола повышалось ($p<0,001$) (табл. 3).

Обсуждение

Принято считать, что избыточный уровень андрогенов у женщин с синдромом поликистозных яичников является ведущей причиной атретического превращения фолликулов и ановуляции [9, 23]. Устранение гиперандрогенемии с помощью диатермокаутеризации яичников восстанавливает овуляцию. Казалось бы, торможение конверсии андрогенов в эстрогены в ходе применения

Таблица 3

Уровень гонадотропинов и половых стероидных гормонов ($M \pm m$) в сыворотке крови женщин с СПЯ на фоне применения летрозола

День цикла	2–3 день цикла	8–9 день цикла	
Доза летрозола		2,5 мг	5 мг
ФСГ (МЕ/л)	$5,6 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,4^{**}$	$8,2 \pm 0,6^{**}$
ЛГ (МЕ/л)	$8,6 \pm 0,8$	$11,6 \pm 1,0^{**}$	$15,7 \pm 0,3^{*}$
Общий тестостерон (нмоль/л)	$1,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3^{**}$	$3,6 \pm 0,5^{**}$
Св. тестостерон (пмоль/л)	$8,7 \pm 1,3$	$10,2 \pm 1,3$	$11,3 \pm 2,2$
Андростендион (нмоль/л)	$7,1 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,6^{**}$	$10,4 \pm 1,1^{**}$
ДГЭА-С (нмоль/л)	$6,3 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,5$
Эстрадиол (пмоль/л)	$159,1 \pm 7,7$	$133,8 \pm 7,4^{*}$	$119,4 \pm 7,2^{**}$
Отличие от исходного показателя при $*$ — $p < 0,05$; $**$ — $p < 0,001$			

летрозола у женщин с исходно высоким уровнем андрогенов в крови должно способствовать усилению неблагоприятного влияния андрогенов на растущие фолликулы. В нашем исследовании применение летрозола приводило к повышению содержания андрогенов в крови и одновременно стимулировало рост доминантного фолликула. Это дает основание считать, что гиперандрогения не является ведущей причиной нарушения фолликулогенеза при СПЯ. Возможно, фактором, нарушающим фолликулогенез у больных СПЯ, является гиперпродукция гранулезными клетками антимюллерового гормона (АМГ), тормозящего зависимый от ФСГ рост антральных фолликулов [20]. Другим фактором, нарушающим развитие доминантного фолликула при СПЯ, может являться повышенная чувствительность гипофиза к стимулирующему действию эстрогенов [3]. Усиление позитивной обратной связи между яичником и гипофизом приводит к преждевременным выбросам ЛГ гипофизом, лютеинизации и атрезии доминантного фолликула. Сниженная под влиянием летрозола конверсия андрогенов в эстрогены в доминантном фолликуле может предупредить появление преждевременных пиков ЛГ и обеспечить дальнейшее развитие фолликула до предовуляторной стадии. Уменьшение уровня эстрадиола в крови под влиянием летрозола «включает» механизм негативной обратной связи, что сопровождается усилением продукции гонадотропинов гипофизом. Это подтверждается увеличением уровня гонадотропинов в крови под влиянием летрозола в нашем исследовании (табл. 3). Усиление секреции ФСГ, вероятно, определяет рост и развитие доминантного фолликула под воздействием летрозола.

Показатель средней толщины эндометрия в день введения ХГ составил $9,2 \pm 1,3$ мм, что является благоприятным для имплантации плодного яйца. Беременность наступила у 12 женщин. Эти

данные существенно не отличаются от результатов других исследователей [17, 25].

Известно, что риск многоплодной беременности при индукции овуляции кломифеном достигает 10 % [5, 22] гонадотропинами — 15–25 % [7]. В нашем исследовании количество зрелых фолликулов (диаметром 18 мм и более) в день введения триггера овуляции составило не более двух (1–2), 11 из 12 беременностей были одноплодными. Следовательно, терапия летрозолом уменьшает риск многоплодной беременности и не вызывает гиперстимуляцию яичников, что согласуется с ранее полученными данными [17, 25].

Вопреки имеющемуся мнению о неэффективности индукции овуляции ингибитором ароматазы у женщин, резистентных к кломифену, терапия летрозолом оказалась эффективной у 5 женщин с подтвержденной резистентностью к кломифену. У четырех из них наступили беременности, которые прогрессируют в настоящее время. Одним из объяснений полученного положительного результата может быть наличие разных механизмов действия данных препаратов. В отличие от кломифена, летрозол не блокирует эстрогеновые рецепторы, и его антиэстрогенные свойства проявляются торможением фермента ароматазы. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что ингибиторы ароматазы оказываются способными индуцировать овуляцию у женщин, резистентных к кломифену, и тем самым позволяют избежать применения гонадотропинов, резко увеличивающего риск как многоплодия, так и СГЯ.

Анализ ответа яичников на применение ингибитора ароматазы и частоты наступления беременности в зависимости от использованной дозы летрозола показал, что увеличение дозы препарата до 5 мг в сутки увеличивает частоту наступления беременности вдвое $p < 0,02$.

Выводы

- Применение ингибитора ароматазы летрозола с последующим введением разрешающей дозы ХГ индуцирует овуляцию у 83,3 % женщины с синдромом поликистозных яичников.
- У большинства больных СПЯ летрозол стимулирует монофолликулярный ответ и не приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников.
- Гиперандрогения не является ведущей причиной нарушения фолликулогенеза при СПЯ, так как увеличение андрогенов в крови под влиянием ингибитора ароматазы не препятствует росту доминантного фолликула.
- Вызванное летрозолом торможение конверсии андрогенов в эстрогены приводит к достоверному усилению гонадотропной функции гипофиза, что обеспечивает рост и созревание доминантного фолликула.

Литература

1. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАРМЕДИА, 2006. — 340 с.
2. Смирнова А. А. Прогнозирование исхода индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2004. — 21 с.
3. Соболева Е. Л. Действие парлодела при синдроме поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 20 с.
4. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary / Vendola K. [et al.] // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 61, N2. — P. 353–357.
5. Case series of a single centre's treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination in 2002 / Costello M. F. [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2004. — Vol. 6, N2. — P. 156–159.
6. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // *Human Reproduction.* — 2007. — Vol. 23, N3. — P. 462–477.
7. Dickey R. P. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, N1. — P. 1–17.
8. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome / Pasquali R. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2767–2774.
9. Elevated serum level of anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicle arrest / Pigny P. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5957–5962.
10. Giudice L. C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development // *Endocrinol. Rev.* — 1992. — Vol. 13, N4. — P. 641–669.
11. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility / Eijkemans M. J. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18, N11. — P. 2357–2362.
12. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 14, N1. — P. 109.
13. Homburg R. Clomiphene citrate — end of an era? A mini review // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, N8. — P. 2043–2051.
14. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility / Hsu C. C. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 86, N6. — P. 917–921.
15. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility / Bayar U. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, N4. — P. 1045–1048.
16. Lobo R. A., Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome // *Annals of Internal Medicine.* — 2000. — Vol. 132, N. 12. — P. 989–993.
17. Mitwally M. F. M., Casper R. F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 75. — P. 305–309.
18. Okman K. T., Kucuk M., Altaner S. Comparison of the effects of letrozole and CC on ovarian follicles, endometrium and hormone levels in the rat // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 1330–1332.
19. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome / Tanyns D. R. [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2010. — Vol. 111, N1. — P. 95–100.
20. Pellatt L., Rice S., Mason H. D. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? // *J. Society Reprod. Fertil.* — 2010. — Vol. 139. — P. 825–833.
21. Pritts E. A. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation // *Current Opinion Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 22, N4. — P. 289–294.
22. Risk of multiple gestation after ovulation induction in polycystic ovary syndrome / Ratts V. S. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52, N10. — P. 896–900.
23. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women in polycystic ovaries with and without hyperandrogenism / Eldar-Geva T. [et al.] // *Human Reproduction.* — 2005. — Vol. 20, N7. — P. 1814–1819.
24. The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte *in vivo* / McNatty K. P. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 49, N6. — P. 851–860.
25. The effect of an aromatase inhibitor on ovulation induction and endometrial receptivity in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome / Al-Omari W. [et al.] // *Mid. East Fertil. Soc. J.* — 2001. — Vol. 6. — P. 2–5.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE USE OF AROMATASE INHIBITOR LETROZOLE FOR OVULATION INDUCTION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Morchiladze A. Z., Savina V. A., Tkachenko N. N., Yarmolinskaya M. I.

■ **Summary:** The purpose of our study was to evaluate the outcome of different dose letrozole therapy for induction of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). The study comprised a total 24 infertile women (cycles), who received letrozole 2,5–5 mg/d for 5 days, starting on day 3 of menses. In case of unsuccessful ovulation after administration

letrozole 2,5 mg/d, the dose was increased to 5 mg/d. Ovulation was triggered with 10,000 IU of hCG in all women by achieving the leading follicle 18 or more mm in diameter. Was explored ultrasound assessment of uterus and ovaries and method of hormonal assays, including evaluation the value of gonadotropins, androgens and estrogen. Ovulation occurred in 20 women with PCOS, including 5 women with confirmed clomiphene citrate resistance. The results of this study suggests, that letrozole 5 mg/d was associated with significantly higher pregnancy rate than the dose 2,5 mg/d.

■ **Key words:** polycystic ovary syndrome; normogonadotropic ovarian deficiency; ovulation induction; aromatase inhibitors.

■ Адреса авторов для переписки

Морчиладзе Ани Зурабовна — аспирант.

Отдел эндокринологии репродукции, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: ani.otta@mail.ru

Савина Валентина Андреевна — аспирант.

Отдел эндокринологии репродукции, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: vasavina@mail.ru

Ткаченко Наталья Николаевна — к. б. н., заведующая.

Отдел эндокринологии репродукции, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: liberine@mail.ru

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., в. н. с.

Отдел эндокринологии репродукции, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Morchiladze Ani Zurabovna — PhD student.

Department of Reproductive Endocrinology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3, Mendeleyevskaya Line., St. Petersburg, 199034, Russia

E-mail: ani.otta@mail.ru

Savina Valentina Andreevna — PhD student.

Department of Reproductive Endocrinology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3, Mendeleyevskaya Line., St. Petersburg, 199034, Russia

E-mail: vasavina@mail.ru

Tkachenko Natalya Nikolaevna — PhD, Head of the Laboratory of Endocrinology.

Department of Reproductive Endocrinology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3, Mendeleyevskaya Line., St. Petersburg, 199034, Russia

E-mail: liberine@mail.ru

Morchiladze Ani Zurabovna — PhD student.

Department of Reproductive Endocrinology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3, Mendeleyevskaya Line., St. Petersburg, 199034, Russia.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com