

© А. З. Морчиладзе

НИИ акушерства и гинекологии

им. Д. О. Отта СЗО РАМН,

Санкт-Петербург

РОЛЬ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ — ЛЕТРОЗОЛА В ПРЕОДОЛЕНИИ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ

УДК: 618.177:618.11-008.64-085

■ Целью исследования явилось сравнение эффективности индукции овуляции ингибитором ароматазы летрозолом (у 58 женщин) с применением кломифена (у 44 женщин) у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников. Оценивалось количество фолликулов, показатель толщины эндометрия, частота овуляции и наступления беременности, уровень половых стероидных гормонов и гонадотропинов в крови. Среднее количество преовуляторных фолликулов на фоне приема кломифена было статистически значимо ($p < 0,01$) больше по сравнению с соответствующим показателем при использовании летрозола ($2,4 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,2$ соответственно). Частота восстановления овуляторного цикла (73,6% против 61,4%) и наступления беременности (17,1% против 13,6%) оказалась выше в группе женщин, применяющих летрозол, однако разница между данными показателями была статистически не значимой ($p > 0,7$). Применение кломифена привело к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) у трех женщин, тогда как в циклах с летрозолом не отмечено СГЯ ни в одном случае. Таким образом, преимущественно монофолликулярный рост и отсутствие развития СГЯ при использовании летрозола по сравнению с кломифеном позволяет считать индукцию овуляции летрозолом предпочтительным у женщин с высоким риском развития СГЯ.

■ **Ключевые слова:** гормональная недостаточность яичников; индукция овуляции; ингибитор ароматазы; летрозол; селективный модулятор эстрогеновых рецепторов; кломифен.

Наиболее распространенной причиной нарушения менструального цикла и бесплодия является нормогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся неизменным содержанием гонадотропинов в крови. Эта форма овариальной недостаточности может быть обусловлена как регуляторными так и первичноовариальными факторами — наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), аутоиммунный оофорит, хронический аднексит, синдром поликистозных яичников (СПЯ), гиперандрогенемия надпочечникового происхождения, сахарный диабет (СД), ожирение и т. д. [5, 4, 2]. Принцип лечения ановуляторного бесплодия при нормогонадотропной недостаточности яичников заключается в восстановлении овуляции. Неоднородность данной группы больных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям до настоящего времени вызывает серьезные диагностические трудности и является причиной противоречивых сведений об эффективности используемых методов восстановления репродуктивной функции.

Наиболее широко распространенными средствами индукции овуляции при нормогонадотропной ановуляции являются антиэстрогенные препараты, к которым относится селективный модулятор эстрогеновых рецепторов — кломифен. Наблюдается значительное расхождение между частотой овуляции и наступлением беременностей у женщин, применяющих кломифен. Несмотря на высокую частоту восстановления овуляции (60–80%) [23, 19], беременность наступает лишь в 10–20% случаев. В дополнение к этому 20–25% женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) — резистентны к кломифену [26], и, как правило, это женщины с ожирением, инсулинорезистентностью и выраженной гиперандрогемией [22]. Периферические антиэстрогенные эффекты кломифена, проявляющиеся отсутствием адекватной трансформации эндометрия и/или цервикальной слизи, объясняют низкую частоту наступления беременности при достаточно высокой частоте овуляции [1, 17]. Другим недостатком применения кломифена является высокая частота многоплодия, которая колеблется в пределах 6–11% [9, 28], а частота синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) достигает 5% [19]. Следующим этапом стимуляции овуляции является применение гонадотропных препаратов, существенно увеличивающих риск многоплодной беременности и СГЯ [13, 16, 18].

В арсенале средств, используемых в преодолении ановуляторного бесплодия, в последнее десятилетие все более частое применение находят высокоселективные нестероидные ингибиторы ароматазы, которые блокируют превращение андрогенов в эстрогены. В эффективных дозах эти препараты подавляют продукцию эстрогенов на 97–99% [10]. R. Casper и M. Mitwally (2001) [20] предположили, что торможение синтеза эстрадиола ингибиторами ароматазы в совокупности с механизмом отрицательной обратной связи, приводит к повы-

шению продукции гонадотропинов. Авторы считают, что рост фолликула и созревание ооцита в процессе применения ингибиторов ароматазы связан с повышенным содержанием андрогенов в фолликулярной жидкости, усиливающих биологические действия фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и инсулиноподобного фактора роста I. Авторы допускают также центральный эффект ингибиторов ароматазы: торможение ароматазы в ЦНС может приводить к усилению продукции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом.

Большинство публикаций [29, 12, 14] по вопросу индукции овуляции посвящены сравнению терапевтических эффектов ингибиторов ароматазы и кломифена. Это сопоставление вполне закономерно, так как оба препарата обладают антиэстрогенным эффектом. Многие исследователи [24, 17] считают перспективным использование ингибиторов ароматазы у больных СПЯ, резистентных к кломифену, тогда как другие [3] не разделяют эту точку зрения. Ингибиторы ароматазы в отличие от кломифена не блокируют эстрогеновые рецепторы и не оказывают периферического антиэстрогенного действия, в первую очередь, на эндометрий [11, 27]. Однако в работе, проведенной Badawy и соавт. [7], в группе женщин, применяющих кломифен, отмечена большая толщина эндометрия по сравнению с таковой на фоне использования летрозолола ($9,2 \pm 0,7$ мм против $8,1 \pm 0,1$ мм соответственно).

Известно негативное влияние андрогенов на фолликулогенез в яичниках. Применение ингибиторов ароматазы может приводить к гиперандрогемии и этим тормозить рост и развитие фолликулов.

В настоящее время для индукции овуляции используются два препарата данной группы — анастрозол (AstraZeneca UK Limited, Великобритания) и летрозол (Novartis Pharmaceuticals Corporation, США) в дозах от 2,5 мг до 7,5 мг с 3–5 по 7–9 день цикла. Применяется также однократная доза летрозолола — 20 мг на 3-й день цикла. По данным Н. Holzer и соавт. [20], при индукции овуляции ингибиторами ароматазы частота овуляции составила 70–80%, частота наступления беременности 20–27% на цикл лечения, причем с увеличением дозы препарата его эффективность повышается [6, 15]. Вместе с тем некоторые исследователи [8] отметили сопоставимую эффективность применения разных доз ингибиторов ароматазы. Проблема разработки эффективных режимов применения ингибиторов ароматазы ждет своего разрешения.

Таким образом, представляется весьма актуальным оценить потенциал ингибиторов аромата-

тазы, как стимуляторов овуляции, с целью уточнения их места в общей стратегии преодоления ановуляторного бесплодия, а также как альтернативы другим индукторам овуляции, в частности кломифену. Изучение влияния различных доз ингибиторов ароматазы на содержание андрогенов и эстрогенов в периферической крови, на соотношение тестостерона и эстрадиола и на гонадотропную функцию гипофиза, позволят внести ясность в механизм действия ингибиторов ароматазы и разработать оптимальные режимы их применения при нормогонадотропной ановуляции.

Цель исследования

Оценка эффективности применения разных доз летрозолола при стимуляции функции яичников у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников, а также сопоставление результатов индукции овуляции ингибитором ароматазы — летрозолом с эффективностью селективного модулятора эстрогеновых рецепторов — кломифеном.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в период с 2009 по 2011 гг. проведено обследование 58 женщин (I группа) с нормогонадотропной недостаточностью яичников, применяющих летрозол с целью стимуляции овуляции и 10 здоровых женщин репродуктивного возраста. Проведена ретроспективная оценка эффективности кломифена у 44 женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников (II группа).

В первой группе обследованных женщин (58 больных — 129 циклов), принимающих летрозол, возраст колебался от 20 до 38 лет и в среднем составил $29,2 \pm 0,4$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся $22,3 \pm 0,6$ кг/м². Возраст менархе варьировал от 10 до 17 лет и в среднем составил $12,4 \pm 0,5$ года. Позднее менархе (в возрасте более 15 лет) имели 6 обследованных женщин. Причиной нормогонадотропной недостаточности яичников у 24 больных явился СПЯ, 14 — хронический аднексит, 20 — наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) различной степени распространенности. У трех женщин было выявлено сочетание НГЭ с аденомиозом, подтвержденным гистероскопией. Нарушения менструального цикла (НМЦ) по типу олиго-опсоменореи были выявлены у всех больных СПЯ, из них у 17 нарушения цикла начались с менархе. Первичная аменорея в анамнезе отмечена у одной женщины, вторичная аменорея — у 4 больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников. Продолжительность вторичной аменореи варьиро-

ровала от 6 до 32 месяцев и в среднем составила $14,3 \pm 0,3$ месяца. Первичным бесплодием страдали 36 больных, вторичным — 22, среди которых 5 женщин имели в анамнезе роды, 9 — невынашивание беременности, 6 — искусственные аборты, 2 — внематочную беременность. Четыре женщины в прошлом перенесли консервативную миомэктомию, у 9 были выполнены оперативные вмешательства на яичниках — в четырех случаях цистэктомия по поводу эндометриoidных кист, в 5 — диатермокаутеризация яичников. Комбинированное лечение по поводу эндометриоза I–IV степени распространенности в прошлом получали 15 больных.

Во второй группе из 44 женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников проведена индукция овуляции кломифеном. Средний возраст больных составил $30,3 \pm 1,4$ года (от 22 до 36 лет). У 16 из них овариальная недостаточность проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы, у 28 — ановуляцией. Недостаточность яичников развилась на фоне следующих заболеваний: СПЯ — у 17, НГЭ — у 15, хронический аднексит — у 12 больных. Регулярный менструальный цикл имели 18 женщин, НМЦ по типу олиго-опсоменореи — 27. Беременности в анамнезе имели 16 женщин, из них: у 6 — роды, у 8 — искусственные аборты, у двух — внематочная беременность. Критериями исключения явились: СД 1-го и 2-го типа, ожирение или дефицит массы тела, гипотиреоз, пролактинсекретирующая аденома гипофиза, гиперандрогенемия надпочечникового происхождения, системные заболевания, патоспермия партнера.

Обследовано 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом, не имеющих гинекологических заболеваний в анамнезе. Возраст обследованных женщин варьировал от 24 лет до 31 года и в среднем составил $27,9 \pm 0,7$ лет. ИМТ в среднем равнялся $21,1 \pm 0,5$ кг/м². Средний возраст менархе у здоровых женщин составил $12,2 \pm 0,3$ года. Продолжительность менструального цикла колебалась от 26 до 32 дней, в среднем равнялась $28,1 \pm 0,4$ дня. Беременности в анамнезе имели 5 женщин, из них у четырех были роды, у одной — искусственный аборт.

Гормональное обследование включало определение в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), общего тестостерона (Алкор Био, Россия), а также андростендиона, эстрадиола, свободного тестостерона (DRG diagnostics, Германия) иммуноферментным методом на 2–3-и и 8–9-и день менструального цикла. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили вагинальным датчиком (7,5 МГц, SonoaceX4, — Корея). Оценивали

толщину и эхогенность эндометрия, количество и размеры лидирующих фолликулов на 8-й, 12-й и 14-й день менструального цикла. Во второй 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 $p < 0,05$.

Все женщины I группы получали летрозол в дозе 2,5 мг в сутки с 3-го по 7-й день самостоятельного или индуцированного прогестероном менструального цикла. При отсутствии овуляции в следующем цикле доза летрозола увеличивалась до 5,0 мг в сутки. Во II группе больные получали кломифен в дозах — от 50 мг до 150 мг в сутки с 5-го по 9-й день менструального цикла, из них 12 больных получали кломифен в дозе 50 мг, 10 больных — 100 мг и 6 — 150 мг в день. В обеих группах при достижении фолликулом диаметра 18 мм и более вводилась разрешающая доза хорионического гонадотропина (ХГ 10 000 ЕД). С целью поддержки второй фазы применялся микронизированный прогестерон («Утрожестан» от 200 мг до 400 мг в сутки) или дидрогестерон («Дюфастон» от 10 мг до 20 мг в сутки).

Результаты и их обсуждение

В 27 из 44 циклов (61,4%) стимуляции функции яичников кломифеном достигнута овуляция. Подобная частота индукции овуляции на фоне применения кломифена отмечена другими авторами [25]. В 9 циклах имелась ановуляция на фоне роста фолликулов и лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ), в 8 циклах — ановуляция без признаков инициации роста доминантного фолликула. В группе женщин с зарегистрированной овуляцией 11 больных получали кломифен в дозе 50 мг, 9 — 100 мг, 7 — 150 мг в сутки (табл. 1).

На фоне индукции овуляции кломифеном беременность наступила у 6 женщин (13,6%). Из них у 2 (9,6%) женщин имело место многоплодие (тройня и двойня). У одной женщины беременность закончилась самопроизвольным выкидышем при раннем сроке гестации. СГЯ легкой степени тяжести наблюдался у трех женщин. Случаев тяжелого СГЯ, потребовавших стационарного лечения, в обследованной группе не отмечено.

В группе женщин, получавших с целью индукции овуляции летрозол, отмечена хорошая пере-

Таблица 1

Эффективность различных доз кломифена у больных нормогонадотропной недостаточностью яичников

Суточная доза кломифена	Овуляция (n=27)		Ановуляция на фоне роста фолликулов (n=9)		Отсутствие инициации роста фолликулов (n=8)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
50 мг	11	40,7	3	33,3	4	50
100 мг	9	33,3	4	44,4	1	12,5
150 мг	7	26,0	2	22,2	3	37,5

Таблица 2

Эффективность применения летрозола у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников

Заболевание	Овуляция на фоне применения летрозола (n=95)		Ановуляция с ростом фолликулов (n=14)		Ановуляция без роста фолликулов (n=19)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
СПЯ	41	46,2	3	21,4	12	63,1
НГЭ	34	38,3	5	35,7	2	10,5
Хр. аднексит	20	22,5	6	42,9	5	26,4

носимость препарата. Незначительные побочные эффекты летрозола у 5 больных проявлялись невыраженными приливами до 10 раз в сутки, прошедшими через день после завершения его приема. У двух женщин возникли диспептические явления в виде тошноты и однократной рвоты в первый день приема препарата. Согласно полученным данным, летрозол способствовал индукции овуляции у 49 из 58 больных. Наибольшая эффективность препарата была обнаружена при СПЯ, наименьшая — при хроническом аднексите (табл. 2).

Средняя продолжительность времени достижения фолликулом предовуляторной стадии развития составила $13,8 \pm 0,4$ дня, что сопоставимо с данными, полученными другими исследователями [24]. В 95 овуляторных циклах с применением летрозола среднее число фолликулов диаметра 18 мм и более к моменту введения ХГ составило $1,3 \pm 0,2$, причем в 77 из них (81,1%) созрел 1 фолликул, в 14 (14,7%) циклах — 2 фолликула и лишь в 4 циклах (4,2%) — 3 фолликула. Среднее количество предовуляторных фолликулов на фоне применения кломифена было достоверно больше по сравнению с соответствующим показателем при использовании летрозола ($2,4 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,2$ соответственно, $P < 0,01$). В циклах с летрозолом не отмечено резко выраженной мультифолликулярной реакции и, как следствие, ни в одном случае не зарегистрировано синдрома гиперстимуляции яичников. Полученные результаты демонстрируют преимущества овариальной стимуляции летрозолом по сравнению с кломифеном. Использование ингибиторов ароматазы обеспечивает менее агрессивное стимулирующее действие на яичники. Таким образом, применение летрозола по сравнению с кломифе-

ном следует считать предпочтительным у женщин с относительно высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (наличие СПЯ, молодой возраст — до 30 лет, дефицит массы тела).

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 наступила беременность. Всего применение летрозола обеспечило наступление беременности у 22 больных. Ее частота составила 37,9% на число женщин и 17,1% на число циклов стимуляции. При увеличении дозы препарата с 2,5 мг до 5 мг в сутки частота наступления беременности возрастает втрое ($p < 0,02$). Одна из 22 наступивших беременностей была многоплодной (двойня). У одной женщины имелась внематочная беременность.

В отличие от кломифена летрозол не оказывал отрицательного действия на эндометрий. Средняя толщина эндометрия в день введения ХГ составила $9,3 \pm 0,4$ мм. Наши данные согласуются с результатами, полученными Mitwally и Casper (2001) [26], отметивших отсутствие периферического антиэстрогенного эффекта летрозола на эндометрий. В нашей работе показатели толщины эндометрия при стимуляции овуляции летрозолом были сопоставимы с таковыми у здоровых женщин с полноценным овуляторным циклом и достоверно превышали соответствующие показатели на фоне применения кломифена (табл. 3). Данный «парадокс» можно объяснить тем, что летрозол полностью выводится из организма через 48 ч после его последнего приема, тогда как кломифен обнаруживается в кале даже

Таблица 3

Толщина эндометрия ($M \pm m$) на фоне применения летрозолола и кломифена по сравнению с показателями в контрольной группе

Группа женщин \ День цикла	2–3	8–9	12	14	20–21
	Толщина эндометрия (мм)				
на фоне приема летрозолола (n=58)	3,6±0,1	6,9±0,1*	8,5±0,1	9,4±0,2	10,7±0,2
на фоне приема кломифена (n=44)	3,1±0,1	6,5±0,1*	7,9±0,1*	8,4±0,1*	8,9±0,1**
Контрольная группа (n=10)	4,0±0,3	7,8±0,2	8,9±0,1	9,3±0,1	11,6±0,5

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателями у здоровых женщин.
 ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями у здоровых женщин.

Таблица 4

Уровень гонадотропинов и половых стероидных гормонов ($M \pm m$) в сыворотке крови женщин с ановуляторным бесплодием на фоне применения летрозолола и в контрольной группе (здоровых женщин с полноценным овуляторным циклом) на 2–3-й и 8–9-й день менструального цикла

День цикла	2–3 день цикла		8–9 день цикла	
Обследованные женщины	Женщины на фоне приема летрозолола (n=58)	Контрольная группа (n=10)	Женщины на фоне приема летрозолола (n=58)	Контрольная группа (n=10)
ФСГ (МЕ/л)	7,1±0,4	6,5±0,5	8,6±0,4^^	8,5±0,8^
ЛГ (МЕ/л)	6,3±0,4*	4,0±1,0	8,4±0,5^^	7,4±1,3^
Общий тестостерон (нмоль/л)	1,8±0,1*	1,1±0,3	2,7±0,2***^	1,0±0,4^
Св. тестостерон (пмоль/л)	7,4±0,8*	4,9±1,3	8,3±0,7*	5,2±1,6
Андростендион (нмоль/л)	6,8±0,4*	5,1±1,0	9,3±0,4***^	5,9±1,0
ДГЭА-С (нмоль/л)	5,7±0,3	5,2±0,8	6,5±0,3	5,3±0,7
Эстрадиол (пмоль/л)	150,7±4,2	151,6±9,8	131,5±3,8***^	187,0±8,8^^
Пролактин (мМЕ/л)	347,2±24,9	310,2±53,4	397,6±17,5*	290,0±37,5

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы.
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольной группы.
 ^ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями на 2–3 день цикла.
 ^^ — $p < 0,001$ по сравнению с показателями на 2–3 день цикла.

спустя 6 недель после прекращения его использования. Из этих наблюдений следует, что после прекращения 5-дневного использования кломифена индуцируемое им антиэстрогенное действие на эндометрий продолжается фактически в течение всего стимулируемого цикла. Это снижает пролиферацию эндометрия и в конечном итоге нарушает его предгравидарную трансформацию, что ухудшает условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и является одной из вероятных причин недостаточно высокой эффективности лечения бесплодия с применением кломифена.

У обследованных больных применение летрозолола приводило к повышению содержания андрогенов в крови и одновременно стимулировало рост доминантного фолликула. Это дает основание считать, что гиперандрогенемия при СПЯ не является ведущей причиной нарушения фолликулогенеза. К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих о том, что именно относительное интраовариаль-

ное усиление эффектов тестостерона в первой половине фолликулярной фазы цикла сенситизирует, т. е. повышает чувствительность специфических ФСГ-рецепторов гранулезных клеток к ФСГ. Такая андрогенная сенситизация приводит к тому, что ФСГ оказывает более активный стимулирующий эффект на рост фолликулов. Сниженная под влиянием летрозолола 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 летрозолола «включает» механизм негативной обратной связи, что сопровождается усилением продукции гонадотропинов гипофизом. Это подтверждается увеличением уровня гонадотропинов в крови под влиянием летрозолола в нашем исследовании (табл. 4). Усиление секреции ФСГ, вероятно, определяет рост и развитие доминантного фолликула под воздействием летрозолола.

В целом полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности ингибитора ароматазы летрозола в качестве индуктора овуляции при ановуляторном бесплодии.

Выводы

- Индукция овуляции ингибитором ароматазы летрозолом является эффективным методом стимуляции функции яичников у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников. Применение летрозола приводит к восстановлению овуляции у 73,6% (кломифен у — 61,4%) и наступлению беременностей у 17,1% (кломифен у — 13,6%) женщин с ановуляторным бесплодием.
- Применение летрозола, в отличие от кломифена, не оказывает периферического антиэстрогенного эффекта на толщину эндометрия, что способствует nidации оплодотворенной яйцеклетки.
- Преимущественно монофолликулярный рост и отсутствие развития синдрома гиперстимуляции яичников на фоне применения летрозола, делает его препаратом выбора при индукции овуляции у женщин с высоким риском развития СГЯ.
- Гиперандрогения не является ведущим фактором нарушения фолликулогенеза при СПЯ, так как увеличение андрогенов в крови под влиянием летрозола не препятствует росту доминантного фолликула.
- Летрозол оказывает дозозависимый эффект на конверсию андрогенов в эстрогены и рост доминантного фолликула. Увеличение дозы летрозола с 2,5 мг до 5,0 мг в сутки приводит к увеличению частоты наступления беременности втрое.

Литература

1. Джемлиханова Л. Х. Особенности гемодинамики в артериях матки и яичников при различных формах овариальной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 23 с.
2. Назаренко Т. А., Дмитриев Д. В. Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. — 2007. — № 1. — С. 14–20.
3. Ниаури Д. А. Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1995. — 34 с.
4. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность / Потин В. В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 83–87.
5. Патогенез нормогонадотропной ановуляции / Айламазян Э. К. [и др.] // Вестник Росс. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1994. — № 1. — С. 46–55.
6. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole / Al-Fadhli R. [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85, N. 1. — P. 161–164.
7. Badawy A., Abdel A. I., Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 92, N. 3. — P. 849–852.
8. Badawy A., Metwally M., Fawzy M. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility // Reprod Biomed Online. — 2007. — Vol. 14, N. 5. — P. 559–562.
9. 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, N. 2. — P. 156–159.
10. Casper R. F., Mitwally M. F. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N. 3. — P. 760–771.
11. Check J. H. The future trends of induction of ovulation // Minerva Endocrinol. — 2010. — Vol. 35, N. 4. — P. 227–246.
12. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome / Begum M. R. [et al.] // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 92, N. 3. — P. 853–857.
13. Dickey R. P. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 91. — P. 1–17.
14. Eckmann K. R., Kockler D. R. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome // Ann. Pharmacother. — 2009. — Vol. 43, N. 7. — P. 1338–1346.
15. Effect of two different doses of letrozole in promoting ovulation in infertile women with polycystic ovarian syndrome / Yang M. Q. [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2008. — Vol. 28, N. 11. — P. 2060–2061.
16. Egbase P. E. Severe OHSS: How many cases are preventable? // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15, N. 1. — P. 8–10.
17. Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A Novel Protocol / Badawy A [et al.] // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 92 — P. 352–355.
18. Forman R. G., Frydman R., Egan D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin releasing hormone for in vitro fertilisation: A European series and a proposal for prevention // Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 53. — P. 502–509.
19. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2) / Eijkemans M. J. [et al.] // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18, N. 11. — P. 2357–2362.
20. Holzer H., Casper R., Tulandi T. A new era in ovulation induction // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85, N. 2. — P. 277–284.
21. Homburg R. Clomiphene citrate — end of an era? A mini review // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, N. 8. — P. 2043–2051.
22. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 14, N. 1. — P. 109.

23. *Homburg R., Insler V.* Ovulation induction in perspective // *Hum. Reprod. Update.* — 2002. — Vol. 8, N5. — P. 449–462.
24. Letrozole induction of ovulation in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: responders and non-responders / *Elnashar A. [et al.]* // *Middle East Fertility Society Journal.* — 2004. — Vol. 9, N2. — P. 157–162.
25. *Lorzadeh N., Kazemirad S.* Comparison of effects letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome // *Ultrasound in Obstetrics Gynecology.* — 2009. — Vol. 34, N1. — P. 1.
26. *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.
27. *Pritts E. A.* Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation // *Current Opinion in Obstetrics Gynecology.* — 2010. — Vol. 22, N. 4. — P. 289–294.
28. Risk of multiple gestation after ovulation induction in polycystic ovary syndrome / *Ratts V. S. [et al.]* // *J. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52, N. 10. — P. 896–900.
29. *Zeinalzadeh M., Basirat Z., Esmailpour M.* Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome // *J. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 55, N. 1–2. — P. 36–40.

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

THE ROLE OF AROMATASE INHIBITOR LETROZOLE FOR INFERTILITY TREATMENT IN ANOVULATORY WOMEN

A. Z. Morchiladze

■ **Summary:** The objective of our study was to compare the effectiveness of letrozole (58 women) and clomiphene (44 women) for ovulation induction in patients with anovulatory infertility. The main outcome measures were: number of follicles, endometrial thickness, ovulation and pregnancy rates, serum androgens, estradiol and gonadotrophin levels. The total number of follicles was statistically significantly ($p < 0,01$) greater in the clomiphene group ($2,4 \pm 0,5$ versus $1,3 \pm 0,2$). Ovulation occurred in 73,6% cases in letrozole group and 61,4% — in clomiphene group without a statistically significant difference ($p > 0,7$). The pregnancy rate per cycle was 17,1% in women receiving letrozole and 13,6% in patients taking clomiphene, without statistically difference between the groups ($p > 0,7$). Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) occurred in 3 women receiving clomiphene and in no cases in letrozole group. Advantages of letrozole in comparison to clomiphene include absence of antiestrogenic adverse effects, predominantly monofollicular growth, and absence of OHSS, that might be well-promising for ovulation induction in women with height risk of OHSS.

■ **Key words:** normogonadotropic ovarian deficiency; ovulation induction; aromatase inhibitors; letrozole; selective modulator of estrogen receptors; clomiphene.

■ Адреса авторов для переписки

Морчиладзе Ани Зурабовна — аспирант.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН РАМН,
отделение гинекологической эндокринологии.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: ani.otta@mail.ru.

Morchiladze Ani Zurabovna — PhD student.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Department of Gynecological Endocrinology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: ani.otta@mail.ru.