doi: 10.17116/repro201622651-57

Летрозол в индукции овуляции (обзор литературы)

К.В. КИРИЕНКО*, А.Г. ЛЬВОВА, В.П. АПРЫШКО

Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР», Москва, Россия, 117186

Как потенциальные препараты для восстановления фертильности, ингибиторы ароматазы (ИА) были впервые введены в медицинскую практику более 15 лет назад. Проведено большое количество исследований с использованием летрозола для индукции овуляции: у женщин с синдромом поликистозных яичников, у кломифенцитрат (КЦ) резистентных женщин, при проведении внутриматочной инсеминации, а также в различных протоколах мягкой стимуляции при оплодотворении *in vitro* (IVF). Летрозол является многообещающим препаратом для лечения бесплодия в связи с возможностью его перорального приема, невысокой стоимостью, более коротким периодом полувыведения, чем у КЦ, и минимальным количеством побочных эффектов.

Однако окончательное решение относительно эффективности и безопасности применения летрозола все еще отсутствует. Чтобы установить истинный потенциал этого препарата как средства для лечения бесплодия, необходимо проведение большего количества рандомизированных исследований. В настоящей статье приведен обзор научных данных, касающийся практики применения летрозола как индуктора овуляции.

Ключевые слова: ингибиторы ароматазы, кломифенцитрат, синдром поликистозных яичников, врожденные дефекты.

Letrozole in ovulation induction (a review)

K.V. KIRIENKO, A.G. LVOVA, V.P. APRYSHKO

«AltraVita» IVF Clinic, LLC «Eco Center», Moscow, Russia, 117186

As potential drugs to restore fertility aromatase inhibitors (AI) was first introduced into medical practice over 15 years ago. There have been a number of studies using letrozole for ovulation induction: in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), clomiphene citrate (CC) resistant women, during intrauterine insemination, as well as various protocols of mild stimulation in in vitro fertilization (IVF). Letrozole is a promising drug for the treatment of infertility in connection with the possibility of its oral administration, low cost, shorter half-life than CC, and minimum side effects.

However, the final decision regarding the efficacy and safety of letrozole is still missing. In order to establish the true potential of this drug as a treatment for infertility, it is necessary to conduct a larger number of randomized controlled trials. This article provides a review of scientific data regarding the use of letrozole as ovulation inductor.

Keywords: aromatase inhibitors, clomiphene citrate, polycystic ovary syndrome, congenital defects.

Летрозол — мощный обратимый оральный ингибитор ароматазы (ИА) третьего поколения, является широко используемым препаратом для лечения женщин в постменопаузе с метастатическим раком молочной железы [1]. Такое лечение, обычно проводящееся в дозе 2,5—5,0 мг/сут, позволяет достигнуть оптимального подавления уровня эстрогенов в сыворотке крови и почти лишено побочных симптомов [1, 2]. Свойство летрозола эффективно снижать уровень эстрогенов может быть использовано, чтобы временно нивелировать действие эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи на гипоталамус и таким образом стимулировать секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3]. При пероральном приеме в дозах 1—5 мг/сут летрозол и анастрозол снижают уровень эстрогенов на 97—99% [4]. За счет существенного уменьшения уровня циркулирующих в периферической крови эстрогенов ИА являются многообещающим средством терапии не только эстрогензависимых заболеваний, но также использование их в ранней фолликулярной фазе менструального цикла позволяет повысить выброс гипофизарных гонадотропных гормонов, приводя к росту фолликулов и овуляции у инфертильных пациенток. Хотя использование летрозола как индуктора овуляции широко распространено, оно все еще остается «off label».

Цель настоящего обзора — оценка результатов использования ИА летрозола как препарата для индукции овуляции.

Летрозол или кломифенцитрат? Что выбрать?

Достаточно долго кломифенцитрат (КЦ) использовался как препарат первой линии выбора для

© Коллектив авторов, 2016

*e-mail: kkiriyenko@rambler.ru

лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Главные недостатки применения КЦ заключаются в том, что: КЦ блокирует эстрогеновые рецепторы (ER) во всем организме, снижая при этом рецептивность эндометрия, имеет длительный период полувыведения и обладает кумулятивным свойством [5—7].

Альтернатива для КЦ как индуктора овуляции была найдена в 1990-х годах. R. Casper и M. Mitwally [3, 8] впервые заявили о концепции использования ИА для индукции овуляции.

Блокирование ИА преобразования андрогенов в эстрогены приводит к двум следствиям: уменьшению уровня циркулирующих и локально действующих эстрогенов и повышению уровня внутриовариальных андрогенов. Снижение уровня эстрогенов снимает блок отрицательной обратной связи эстрогенов в гипоталамо-гипофизарной системе. Таким образом, повышается инкреция ФСГ, что приводит к росту фолликулов. Поэтому механизм отрицательной обратной связи остается интактным, происходит нормальный рост фолликулов, выбор доминантного фолликула, атрезия меньших по размеру фолликулов, что приводит в конечном счете к монофолликулярному росту и овуляции [9—12].

Другой вероятный механизм действия ИА на рост фолликулов — увеличение уровня внутриовариальных андрогенов. Это, по всей видимости, увеличивает чувствительность фолликулов к действию ФСГ. Недавние исследования показали значительную роль андрогенов в развитии событий раннего фолликулогенеза [9, 13, 14]. Андрогены увеличивают количество рецепторов к ФСГ и стимулируют выработку инсулиноподобного фактора роста (IGF-I), а ФСГ и IGF-I действуют как синергисты, способствуя росту фолликулов.

Таким образом, суммируя, ИА имеют следующие преимущества перед КЦ: не блокируют ER в организме; сохраняют гипоталамо-гипофизарную дугу интактной; имеют короткий период действия (период полувыведения ≈45 ч). Такая фармакодинамика летрозола способствует увеличению толщины эндометрия, качеству цервикальной слизи, монофолликулярному росту и лучшему фолликулогенезу. Поэтому эти факторы могут привести к более высокому проценту беременности и большей вероятности одноплодной беременности [15]. Хотя летрозол и создает дефицитную по эстрогенам среду, факт этого не имеет никакого отрицательного влияния на эндометрий и шейку матки из-за короткого периода полувыведения препарата [16].

За прошедшие 15 лет, начиная с первых немногочисленных публикаций, летрозол был широко принят в качестве индуктора овуляции. Опубликовано много оригинальных статей, обзоров и метаанализов по данной тематике. Особенно у женщин с неудачными попытками или резистентностью к КЦ летрозол показал себя очень эффективным препаратом по таким показателям, как частота овуляции и процент живорождения.

ИА в лечении бесплодия

ИА и, главным образом, летрозол открывают новые перспективы в индукции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием. Они оказались полезными в терапии бесплодия неясного генеза и у женщин с низким овариальным резервом. Кроме того, обсуждается эффективность применения ИА для контроля за овариальной гиперстимуляцией и в лечении бесплодия, осложненного эндометриозом.

После первого сообщения R. Casper и M. Mitwally [17] летрозол постепенно стал предметом внимания исследователей и клиницистов для коррекции различных эстрогензависимых состояний в гинекологии и репродуктологии.

Летрозол, как индуктор овуляции, наиболее часто используется в трех ситуациях: индукция овуляции при СПКЯ; индукция овуляции при проведении внутриматочной инсеминации (ВМИ); овариальная стимуляция для проведения IVF/ICSI.

Индукция овуляции при синдроме поликистозных яичников

Недавние исследования показали, что у пациенток с СПКЯ летрозол не обладал неблагоприятным антиэстрогенным свойством кломифена и приводил к более высокому проценту беременности, чем при лечении КЦ [3, 18]. Несмотря на то что еще ожидаются результаты обширных исследований, получены обнадеживающие результаты успешного применения летрозола в предварительных исследованиях, показывающих, что он может быть хорошей альтернативой КЦ в лечении ановуляторного бесплодия [18—20].

Эффективность летрозола сравнима с таковой при использовании рекомбинантного ФСГ для стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ, и, как было найдено, летрозол был подходящим и экономически рентабельным лекарственным средством для стимуляции [21].

Результаты отдельных рандомизированных контролируемых исследований [16, 18, 22—25] по изучению эффективности применения летрозола и КЦ свидетельствуют о том, что в целом у женщин с СПКЯ, резистентных и не резистентных к терапии КЦ, получены гораздо лучшие результаты при терапии летрозолом, чем при лечении КЦ, по частоте спонтанных овуляций ($p<0,0001$). Не отмечено статистического различия между ними по проценту женщин с овуляторными циклами ($p<0,37$), по кумулятивной частоте наступления беременности, частоте потери беременности, проценту живорождений или проценту многоплодных беременностей.

В рандомизированном контролируемом исследовании A. Hashim и соавт. [26], в котором сравнива-

лась эффективность терапии летрозолом и КЦ + метформин у 250 КЦ-резистентных женщин с СПКЯ, не было статистических различий между этими двумя группами по частоте овуляции, наступлению беременности на цикл, проценту прерываний беременности, частоте наступления многоплодной беременности.

S. Franik и соавт. [27] сообщили об отсутствии различий в эффективности между терапией летрозолом и лапароскопической каутеризацией яичников. В течение более чем 6 мес не было выявлено никаких различий между двумя группами по всем показателям, кроме частоты овуляторных циклов [28, 29].

В исследованиях M. Abdellah и соавт. [29] летрозол показал себя лучше, чем лапароскопическая каутеризация яичников, в течение шести циклов по количеству овуляций, но не было найдено различий по проценту беременности. После применения лапароскопическкой каутеризации яичников наблюдался послеоперационный спаечный процесс и имелись проблемы, связанные с долгосрочной функцией яичников [30].

Пока не сообщалось о дальнейших углубленных исследованиях, однако имеются доказательства, позволяющие рекомендовать использовать летрозол после проведения процедуры лапароскопической каутеризации яичников [31].

Летрозол как индуктор овуляции при внутриматочной инсеминации

Летрозол также использовался для индукции овуляции или контролируемой овариальной стимуляции при проведении ВМИ. Показаниями для проведения ВМИ могли быть идиопатическое бесплодие, умеренный эндометриоз и мужской фактор. Первое преимущество ИА — уменьшение количества требующихся гонадотропинов и снижение рисков возникновения многоплодной беременности. A. Hashim и соавт. [32] провели исследование, в котором 136 женщин, предварительно прошедших хирургическое лечение минимального и умеренного эндометриоза, были разделены на две группы — получающих КЦ или летрозол, с последующей ВМИ. Авторы не обнаружили статистических различий по частоте наступления клинической беременности на цикл, частоте кумулятивной беременности, потери беременности или проценту живорождений. A. Badawy и соавт. [33] разделили 280 женщин с бесплодием неясного генеза на две группы: получавшие КЦ (100 мг/сут) или летрозол (5 мг/сут) в сочетании с терапией гонадотропинами и последующим проведением ВМИ. В обеих группах получены сопоставимые результаты, но выявить преимущество использования летрозола по отношению к КЦ не удалось.

За минувшие 15 лет опубликовано около 20 подобных работ. Почти во всех исследованиях получены сходные результаты для КЦ и летрозола.

Летрозол в овариальной стимуляции при проведении IVF/ICSI

Летрозол также был использован для проведения овариальной стимуляции в рамках программы ВРТ. В протоколах с использованием «мягкого» стимулирования в циклах IVF с целью улучшения процента имплантации летрозол является многообещающим препаратом. Он имеет два потенциально возможных пути использования в циклах IVF: 1) в фолликулярной фазе, обычно совместно с ФСГ/чМГ, для индукции овуляции (5,0 мг летрозола ежедневно с 3-го по 7-й день менструального цикла); 2) в лютеиновой фазе стимулируемого цикла IVF (2,5—5 мг летрозола однократно после проведения процедуры пункции фолликулов) с целью снижения уровня циркулирующих эстрогенов, таким образом, потенциально снижая риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [34, 35].

По этой тематике было проведено 7 рандомизированных контролируемых исследований с использованием летрозола в циклах овариальной стимуляции у пациенток, проходящих процедуры IVF или ICSI [36—42]. В 2 исследованиях [36, 37] использовали летрозол у пациенток с нормальным овариальным ответом, проходящих процедуры IVF/ICSI. В группах, где совместно с гонадотропными гормонами (рФСГ, чМГ) применялся летрозол, обнаружен более высокий процент имплантации и процент развивающейся беременности, однако результаты не были статистически достоверными. Также выявлено существенное увеличение толщины эндометрия у пациенток, использовавших летрозол.

В 5 рандомизированных исследованиях оценивалось действие летрозола у 265 пациенток с низким овариальным ответом [38—42]. Пациентки были разделены на две группы: в одной группе пациентки получали летрозол совместно с гонадотропинами, в другой — только гонадотропины в протоколах с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ. Во всех исследованиях используемая доза гонадотропинов была существенно ниже в группе летрозола. В 2 исследованиях, в которых использовались антагонисты ГнРГ, у пациенток, принимавших летрозол, отмечались сопоставимые результаты по частоте наступления беременности [39, 40].

Летрозол как агент для сохранения фертильности у больных раком

Надо отметить, что летрозол является одним из немногих безопасных препаратов для индукции овуляции, которые могут использоваться у больных раком, проходящих процедуру овариальной стимуляции перед проведением химиотерапии, с целью сохранения фертильности, путем криоконсервации ооцитов или эмбрионов [43]. Положительные результаты при применении летрозола, о которых было сообщено это: значительно более низкий фон

эстрогенов, сниженные дозы триггера (агонистов ГнРГ) и отсутствие увеличения риска рецидива рака [44—46].

Безопасность применения

Главное препятствие для использования летрозола в качестве индуктора овуляции возникло в 2005 г. Доктор M. Biljan и соавт. [47] представили устный доклад на съезде ASRM о 150 младенцах, рожденных после использования летрозола, в сравнении с 36 000 детей из общей популяции. Было сообщено о 3—4% общих врожденных аномалий, что соответствовало проценту таковых в общей популяции, однако пороки сердца и неврологические расстройства встречались чаще у младенцев, матери которых принимали летрозол. Он также сообщил о низкой массе тела младенцев при рождении от женщин с диабетом беременных, которые использовали летрозол. Это резюме позднее подверглось многочисленной критике. Главный недостаток был в том, что результаты беременности инфертильных старовозрастных женщин сравнивались с результатами, полученными в среднем по популяции от фертильных, значительно более молодых женщин. Это резюме никогда не публиковалось в специальных изданиях и журналах по проблемам гинекологии и фертильности. Однако, основываясь на этом сообщении, компания «Novartis» (выпускающая летрозол под торговым названием Femara) опубликовала письмо врачам всего мира, что противопоказаниями для использования Femara являются пременопаузальный возраст женщины, период беременности и/или кормления грудью. По существу, после этого заявления во всем мире использование летрозола как индуктора овуляции было приостановлено.

Применение ИА в качестве индукторов овуляции рассматривается как «off-label». Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) внесло данные препараты в категорию D при беременности.

Беспокойство относительно инцидентов возникновения врожденных аномалий при использовании летрозола было опровергнуто данными исследований T. Tulandi и соавт. [48], согласно которым не наблюдалось никаких различий в частоте встречаемости малых и больших пороков развития при терапии летрозолом и КЦ. Кроме того, было показано, что врожденные пороки сердца встречаются реже в группе летрозола.

Поскольку период полувыведения летрозола короче чем у КЦ, летрозол полностью элиминируется из организма женщины до момента имплантации эмбриона, предотвращая таким образом тератогенный эффект, который мог бы возникнуть при индукции овуляции [49]. Полное выведение летрозола из организма происходит приблизительно через 10—12 дней после приема последней дозы.

В целом вопрос относительно безопасности применения летрозола все еще не решен. Имеющиеся данные указывают на одинаковые или более высокие риски при использовании КЦ, хотя КЦ используется в медицинской практике уже в течение более 40 лет.

В настоящее время проводятся два больших рандомизированных мультицентровых исследования с использованием КЦ и летрозола при индукции овуляции, результаты которых с нетерпением ожидаются [15, 50].

ИА — хорошо переносящиеся пациентами препараты с минимальным побочным действием. Первичные негативные эффекты включают признаки менопаузы (сухость влагалища, сексуальная дисфункция), желудочно-кишечные расстройства и воздействие на скелетно-мышечную систему, включая деминерализацию костей с высоким риском развития остеопороза и переломов, артралгий и миалгий [51]. Использование ИА является фактором риска развития остеопороза [52]. Все пациенты, получающие ИА, должны дополнительно принимать витамин D и источники кальция. В отличие от тамоксифена, ИА не увеличивают риск развития рака эндометрия, тромбоэмболии и цереброваскулярных осложнений [53].

В настоящее время имеющиеся медицинские данные свидетельствуют, что летрозол, по крайней мере, столь же эффективен в применении по показателям овуляции и проценту беременности, как и КЦ, у женщин с резистентностью к действию или неудачному применению КЦ. Дети, рожденные этими женщинами, не имеют повышенных рисков врожденных аномалий, общих или специфических [17]. И все же пока ни в одной стране мира летрозол не является одобренным препаратом для индукции овуляции. Его использование как индуктора овуляции является главным образом «off label».

Трудности в применении ИА как индукторов овуляции

Относительно применения ИА для стимуляции овуляции имеется несколько вопросов, которые требуют своего решения.

Во-первых, оптимальная доза ИА до сих пор не найдена. В рандомизированных исследованиях, сравнивающих эффективность КЦ и летрозола у женщин с идиопатическим бесплодием, использование летрозола в более высокой дозе (7,5 мг/сут) по сравнению с более низкой дозой (2,5 мг/сут) было выгоднее. Возможно, что этот феномен является случайной ошибкой выборки, и никакого эффекта дозы не существует. Однако недавнее предварительное рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность применения двух ежедневных дозировок летрозола (2,5 и 5,0 мг) у женщин с бесплодием неясного генеза, показало обратное [54]. Число фолликулов в день введения хорионического

гонадотропина было значительно выше у пациенток, которые применяли более высокие дозы. Кроме того, процент клинической беременности был значительно выше в группе с более высокой дозой [22, 55]. Для получения достоверных результатов проблема оптимальной дозы ИА должна быть разрешена путем проведения исследований ответа на различные дозы с достаточным количеством пациентов в группах. Дозы, которые в настоящее время используют для стимуляции роста фолликулов, получены исходя из доз терапии женщин с раком молочной железы в период постменопаузы. В исследованиях по применению анастрозола у женщин в период предклимакса был получен очевидный эффект ответа на дозу по числу растущих фолликулов, и самое большое число фолликулов наблюдали в группе с самой высокой дозировкой препарата [56].

Вторым вопросом является кратность приема препарата. Не ясно, необходимо ли ИА принимать ежедневно на протяжении 5 дней (как применяется КЦ) или достаточно однократной дозы. Применение единственной дозы на 3-й день МЦ обосновано коротким периодом полувыведения летрозола. Найдено, что препарат в единственной дозе 20 мг действует приблизительно 5 дней с полной элиминацией из организма на 13-й день, т.е. ко времени, когда предположительно происходит овуляция [57]. В исследовании у женщин с неясным бесплодием, где сравнивали единственную дозу (20 мг) летрозола, которую давали на 3-й день МЦ (как монотерапия, так и совместно с ФСГ с 7-го дня в дозе 50—150 МЕ/сут), с режимом многократного ежедневного приема летрозола в дозе 2,5 мг/сут с 3-го по 7-й день (как монотерапия, так и совместно с ФСГ) не было получено никаких существенных различий между приемом единственной дозы и режимом многократного дозирования по таким показателям, как толщина эндометрия, уровень эстрадиола, число фолликулов и частота наступления клинической беременности в группах, где использовалась как монотерапия летрозолом, так и совместно с ФСГ. Это исследование показало, что режим с применением единственной дозы мог бы рассматриваться как альтернатива режиму многократного ежедневного приема.

В-третьих, в настоящее время ИА зарегистрированы для использования в лечении рака молочной железы у женщин в постменопаузу. Использование данной группы препаратов у женщинах в период предклимакса для лечения бесплодия является «off-lable», хотя такое использование препаратов весьма распространено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Летрозол и другие ИА уже хорошо зарекомендовали себя как препараты для лечения рака молочной железы, различных эстрогензависимых гинекологических заболеваний, препаратов коррекции гормонального статуса и фертильности у мужчин. Однако нехватка опыта применения и имеющиеся побочные эффекты являются ограничивающими факторами в использовании этих препаратов для лечения бесплодия.

Доступные данные показывают, что летрозол, по крайней мере, столь же эффективен (а вероятнее всего, более эффективен), как и КЦ, для индукции овуляции и имеет сходный процент живорождения. Также важно, что он имеет определенные преимущества перед КЦ. Многочисленные исследования показали, что летрозол может быть столь же эффективным, как и гонадотропины, обладая такими преимуществами, как низкая стоимость и низкий процент возникновения многоплодной беременности.

Нет сомнения, что вопрос потенциальных тератогенных эффектов летрозола нуждается в дальнейшем решении с проведением крупномасштабных исследований.

ИА, и в частности летрозол, заслуживают справедливого внимания и оценки, по крайней мере, быть доступными в исследовательском контексте для сбора объективных данных относительно их эффективности и безопасности.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs*. 1998;56:1125-1140.
   doi: 10. 2165/00003495-199856060-00020
2. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibitor by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1511-1515.
   PMID: 9815951
3. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75:305-309.
   doi: http://dx.doi. org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2
4. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil Steril. 2006;85:277-284.
   doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.078
5. Kouta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3:359-365.
   doi: 10.1093/humupd/3.4.359
6. Yagel S, Ben-Chetrit A, Anteby E, Zacut D, Hochner-Celnikier D, Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1992;57:33-36.
   doi: 10.1016/ S0015-0282(16)54772-4
7. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern of fecundity in ovu-

lation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 1993;59:756-760.

doi: 10.1016 /S0015-0282(16)55855-5

8. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase Inhibition: A novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Reprod Technol. 2000;10:244-247.
9. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrionol Metab*. 2002;133:122-128.

   doi: http://dx.doi.org/10.1016/ S1043-2760(02)00567-2
10. Naftolin F. Brain aromatization of androgens. *J Reprod Med*. 1994;39:257-261.

    PMID 8040841
11. Roberts V, Meunier H, Vaughan J, Rivier J, Rivier C, Vale W, et al. Production and regulation of inhibin subunits in pituitary gonadotropes. *Endocrinology*. 1989;124:552-554.

    doi: http://dx.doi.org/10.1210/endo-124-1-552
12. Mason AJ, Berkemeier LM, Schmelzer CH, Schwall RH. Activin B: precursor sequences, genomic structure and *in vitro* activities. *Mol Endocrinol*. 1989;3:1352-1358.

    doi: http://dx.doi.org/10.1210/mend-3-9-1352
13. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, *et al.* Androgen Receptor Gene Expression in the Primate Ovary: Cellular Localization, Regulation, and Functional Correlations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2479-2485.

    doi: http://dx.doi.org/10.1210/ jcem.83.7.4917
14. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2951-2956.

    doi: http://dx.doi. org/10.1210/jcem.84.8.5929
15. Legro RS, Kunselman AR, Brzyski RG, Casson PR, Diamond MP, Schlaff WD, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. The pregnancy in polycystic ovary syndrome II (PPCOS II) trial: Rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. Contemp Clin Trials. 2012;33:470-481.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/ j.cct.2011.12.005
16. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril. 2009;92:853-857.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.044
17. Casper RF, Mitwally MF. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2012;98:1352-1355.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.008
18. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res*. 2006;34:73-76.

    doi: 10.1177/147323000603400109
19. Nandi N, Bhattacharya M, Tolasaria A, Bhadra B. Experience of using letrozole as a first-line ovulation induction agent in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Al Ameen J Med Sci*. 2011;4:75-79.
20. Polyzos NP, Tsappi M, Mauri D, Atay V, Cortinovis I, Casazza G. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era? *Fertil Steril*. 2008;89:278-280.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.016
21. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:19-24.

    doi: 10.1007/s10815-008-9284-4
22. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril*. 2006;85:1045-1048.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/ j.fertnstert.2005.09.045
23. Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrom. *J Reprod Med*. 2010 Jan-Feb;55(1-2):36-40.
24. Kar S. Clomiphen citrate or letrozole as first-line ovulation iduction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5:262-265.

    doi: 10.4103/0974-1208.106338
25. Roy KK, Baruah J, Singla S, Sharma JB, Singh N, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Sci*. 2012;5:20-25.

    doi: 10.4103/0974-1208.97789
26. Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94:1405-1409.

    doi: http://dx.doi. org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.985
27. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;Issue 2:CD010287.

    doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub2
28. Abu Hashim H, Mashaly AM, Badawy A. Letrozole versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:567-571.

    doi: 10.1007/s00404-010-1566-2
29. Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:218-221.

    doi: 10.1007/s00404-010-1566-2
30. Naether OG, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril*. 1993;60:95-98.

    doi:10.1016/ S0015-0282(16)56043-9
31. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:301-312.

    doi: 10.1093/humupd/dms003
32. Abu Hashim H, EI Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:338-345.

    doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01346.x
33. Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors combined with gonadotropins for superovulation in women undergoing intrauterine insemination: A prospective randomized trial. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:617-621.

    doi: http://dx.doi. org/10.3109/01443615.2010.497873
34. Ehsan M, Begum MS, Beby HA, Siddiqui M, Begum MR. Aromatase Inhibitor for Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). *Androl Gynecol Curr Res*. 2014;2:3.

    doi: http://dx.doi.org/10.4172/ 2327-4360.1000125
35. Garcia-Velasco JA, Quea G, Piro M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, et al. Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: A randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;92:222-225.

doi: http://dx.doi. org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.042

36. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:166-172.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60611-6

37. Mukherjee S, Sharma S, Chakravarty BN. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in introcytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: Atandomized controlled trial. *Journal of Human Reproductive sciences*. 2012 May-August;5(2):170-174.

doi: 10.4103/0974-1208.101014

38. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod*. 2004;19:2031-2035.

doi: 10.1093/humrep/deh359

39. Yang R, Li H, Li R, et al. A comparison among different methods of letrozole combined with gonadotropin in an antagonist protocol and high-dose gonadotropin ovarian stimulation antagonist protocol in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;1-7.

doi: 10.1007/s00404-016-4164-0

40. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;203:Issue null:30-34.

doi: http://dx.doi.org/ 10.1016/j.ejogrb.2016.05.02741

41. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRG antagonist/letrozole versus microdose GnRG agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Taivan J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;49(3):297-301.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60064-2

42. Mohsen IA, EI Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoin ICSI. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:105-108.

doi: http://dx.doi.org/10.3109/ 09513590.2012.730569

43. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fisch F, et al. Cancer and fertility preservation: Fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2008;10:206.

doi: 10.1186/bcr1991

44. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer parients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2197-2200.

doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0247

45. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:783-788.

doi: http://dx.doi. org/10.1016/j.rbmo.2010.03.004

46. Azim AA, Costantini-ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2630-2635.

doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700

47. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril*. 2005;84(Suppl 1):S95.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.230

48. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;85:1761-1765.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.014

49. Casper RF. Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction? *Fertil Steril*. 2009;92(3):858-859.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.094

50. Diamond MP, Mitwally M, Casper R, Ager J, Legro RS, Brzyski R, et al. NICHD Cooperative Reproductive Medicine Network. Estimating rates of multiple gestation pregnancies; sample size calculation from the assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial. *Contemp Clin Trials*. 2011;32:902-908.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2011.07.009

51. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report. *J Clin Oncol*. 2002;20:3317.

doi: 10.1200/JCO.2002.06.020

52. Hadji P, Aapro M, Brufsky A. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1407-1416.

doi: 10.1093/annonc/mdn164

53. Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:633-643.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/ S1470-2045(06)70767-7

54. Al-Fahdli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril*. 2006;85:161-164.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1283

55. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation prior to intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2001;76(Suppl 1):S110 (Abstract O-291).

doi: http://dx.doi.org/10.1016/ S0015-0282(01)02323-8

56. Tredway DR, Buraglio M, Hemsey G, Denton G. A phase I study of the pharmakokinetics, pharmacodynamics, and safety of single- and multiple-dose of anastrozole in healthy, premenopausal female volunteers. *Fertil Steril*. 2004;82:1587-1593.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/ j.fertnstert.2004.04.059

57. Mitwally MFM, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2005;83:229-231.

doi: http://dx.doi.org/10.1016/ j.fertnstert.2004.07.952