

ЧИСТОГЕСТАГЕННАЯ ИМПЛАНТАЦИОННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ (ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

В статье представлен обзор международных клинических рекомендаций по чистогестагенной имплантационной контрацепции. Приведены данные об эффективности, безопасности, рисках и побочных эффектах применения подкожных имплантатов Импланон и Импланон НКСТ.

Ключевые слова:

имплантационная контрацепция
гормональные релизинг-системы
гестагены
Импланон

По данным международных социологических исследований наиболее популярными среди пользователей гормональной контрацепции являются обратимые контрацептивы пролонгированного действия – Long-Acting Reversible Contraceptives (LARCs) [1–3]. К LARCs относятся¹: инъекции медроксипрогестерона ацетата Депо-Провера, которые выполняются 1 раз в 3 мес., внутриматочная гормональная система с левоноргестрелом Мирена, устанавливаемая на 5 лет, и подкожные имплантаты с этоногестрелом Импланон и Импланон НКСТ с периодом действия 3 года.

Гормональные релизинг-системы, относящиеся к LARCs, имеют ряд преимуществ перед ежедневными пероральными средствами: стабильное длительное выделение малых доз гормонов по биологическому градиенту и точность дозирования, отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов и необходимости ежедневного самоконтроля, отсутствие эффекта первого прохождения препарата через печень и желудочно-кишечного взаимодействия с другими лекарственными средствами. Кроме того, все они являются чистогестагенными методами предохранения от беременности, поэтому свободны от эстрогензависимых влияний на метаболические параметры [1, 4].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наиболее эффективными и безопасными методами предохранения от нежелательной беременности признаны методы имплантационной контрацепции [46]. В России они представлены препаратами Импланон и Импланон НКСТ. Частота незапланированных беременностей, наступивших в течение первого года использования метода, как при абсолютно правильном, так и при типичном применении составила 0,05 и не зависит от приверженности и организованности пользователя [1]. Данные показатели для оральных контрацептивов составили 0,3 и 8 соответственно [1].

Имплантаты Импланон и Импланон НКСТ (биоэквивалентны) представляют собой одностержневой имплантат из этиленвинилацетата длиной 4 см и диаметром 2 мм, содержащего 68 мг этоногестрела. Этоногестрел – это высокоселективный прогестаген, являющийся активным метаболитом дезогестрела с выраженным антигонадотропным эффектом и не имеющий клинически значимых взаимодействий с другими стероидными рецепторами [7]. В системный кровоток ежедневно из подкожной релизинг-системы поступает 60–70 мкг этоногестрела в начале первого года использования и 25–30 мкг – к концу третьего. Этого количества достаточно для стабильного подавления овуляции в 99% циклов и обеспечения высокой эффективности метода. Контрацептивный эффект дополняется воздействием этоногестрела на цервикальную слизь, повышение вязкости которой препятствует проникновению сперматозоидов [8, 9].

В имплантате Импланона НКСТ содержится дополнительно 15 мг сульфата бария, делающего его рентгеноконтрастным, в отличие от Импланона, который визуализируется только с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии.

Таблица 1. Сравнительная эффективность различных методов контрацепции [1]

Метод контрацепции	Количество беременностей на 100 женщин в год	
	Прогнозируемое	Фактическое
Отсутствие метода	85	85
Спермициды	18	29
Презерватив	2	15
КОК, ПОК	0,3	8
Накожный пластырь Эвра®	0,3	8
Вагинальное кольцо Новаринг®	0,3	8
Инъекции ДМПА	0,3	3
Медьсодержащее ВМУ	0,6	0,8
Хирургическая стерилизация	0,5	0,5
ВМС Мирена®	0,2	0,2
Подкожный имплантат Импланон®, Импланон НКСТ®	0,05	0,05

Примечание. КОК – комбинированный оральный контрацептив, ПОК – прогестагенный оральный контрацептив, ДМПА – депо медроксипрогестерона ацетат, ВМУ – внутриматочное устройство, ВМС – внутриматочная система.

¹ Среди обратимых контрацептивов пролонгированного действия, представленных в России.

ВВЕДЕНИЕ И УДАЛЕНИЕ ПОДКОЖНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Введение имплантатов Импланон и Импланон НКСТ производят с помощью специальных аппликаторов под кожу средней трети внутренней поверхности плеча доминирующей руки после предварительной анестезии места введения. Рекомендуемое время введения – первые 5 дней менструального цикла. Контрацептивное действие гормональной рилизинг-системы начинается в течение суток, что не требует дополнительных методов предохранения от беременности, рекомендуемых в первую неделю использования других методов гормональной контрацепции. Также имплантат с этоноргестрелом можно установить в любое другое время, предварительно исключив беременность и используя в этих случаях дополнительные методы контрацепции в течение 7 дней [10].

Подкожная гормональная рилизинг-система устанавливается на три года, после чего удаляется или меняется на новую. По желанию женщины удалить ее можно в любое время. Удаление контрацептива проводят после местного обезболивания путем небольшого разреза кожи (2–3 мм) над его дистальным кольцом. При необходимости продолжения использования подкожной контрацепции на месте удаленного имплантата сразу устанавливается новый [11].

В сравнении с более ранними подкожными имплантатами, содержащими левоноргестрел (Жадел, Норплант), состоящими из двух и шести силиконовых капсул соответственно, введение и удаление одной капсулы происходит значительно удобнее. Кроме того, имплантат из этинилвинулацетата редко вызывает фиброзирование тканей, характерное для средств из силикона, и при правильном введении находится под кожей в строго определенном месте, не мигрируя [11].

Описаны случаи неправильного введения и удаления подкожного контрацептива (отсутствие имплантата, глубокое введение, повреждение нервов или сосудов). Для уменьшения риска данных осложнений установка и удаление устройства должны производиться только специалистами, прошедшими специальные тренинги по имплантационной контрацепции [10, 12, 13].

В случаях повреждения мембраны имплантата, как показали исследования *in vitro*, скорость высвобождения гормона незначительно изменяется, но не оказывает влияния на контрацептивную эффективность [12]. Решение об удалении поврежденного устройства принимается индивидуально и производится только после обнаружения имплантата пальпаторно или с помощью методов визуализации (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии или рентгенологического исследования (только для Импланона НКСТ)) [10, 14].

После удаления рилизинг-системы концентрация этоноргестрела в крови через неделю практически не определяется, и в течение трех недель у 90% женщин происходит восстановление фертильности [8, 9]. Этим данный метод отличается от других LARC (инъекций депо-медроксипрогестерона и внутриматочной системы с левоноргестрелом), после прекращения использования которых

овуляторный менструальный цикл восстанавливается от 6 нед. до 18 мес. [15].

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСКИ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

В рекомендациях ВОЗ [5] по использованию методов предохранения от нежелательной беременности указано, что чистогестагенная гормональная контрацепция безопасна не только для молодых здоровых женщин, но и имеющих факторы риска тромбофилических осложнений, таких как курение, причем независимо от количества сигарет в день, ожирение, возраст после 40 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наследственная и приобретенная тромбофилия, а также в период грудного вскармливания.

Существуют группы женщин, применение контрацептивов Импланон и Импланон НКСТ у которых имеет значительные преимущества. В эту группу входят:

- женщины, которые нуждаются в высокой эффективности контрацепции, которая не зависит от правильности применения (например, женщины после родов, и особенно кесарева сечения);
- женщины, которые находятся в группе риска по незапланированной беременности (юные женщины, повторные аборты);
- женщины, которые не планируют беременность в ближайшее время;
- женщины, которые допускают нарушения в применении контрацепции;
- женщины с различными дисгормональными гинекологическими заболеваниями, такими как дисменорея и эндометриоз;
- состояния, при которых незапланированная беременность угрожает здоровью женщины;
- женщины, которым нежелателен или противопоказан прием эстрогенов.

Исследования по применению подкожных имплантатов с этоноргестрелом убедительно продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния на систему свертывания крови. Риск венозных и артериальных тромбозов после установки как Импланона, так и Импланона НКСТ не отличается от такового у женщин, не использующих методы гормональной контрацепции [16–19]. Также не выявлено негативного влияния чистогестагенных контрацептивов на показатели липидного профиля, сывороточной концентрации глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина, что подтверждает их безопасность при осложненных формах сахарного диабета и ожирении [4, 20, 21].

В ряде исследований установлена обратная зависимость между массой тела и сывороточным уровнем этоноргестрела [22]. У женщин с индексом массы тела более 30 количество этоноргестрела, поступающего из подкожной рилизинг-системы, может быть недостаточно для обеспечения высокой эффективности метода после двух лет использования [23].

Чистогестагенные имплантаты не увеличивают частоту внематочной беременности [24] и безопасны после родов в период грудного вскармливания [18, 25]. У большинства женщин происходит уменьшение симптомов дисменореи

и предменструального синдрома [26, 27]. Получены данные об эффективности гормональной рилизинг-системы с этоногестрелом при лечении симптомов эндометриоза [28]. Доказано отсутствие влияния гестаген-содержащих имплантатов на изменения гистологии эндометрия и цитологии шейки матки у женщин после 2 лет применения [30]. В то же время пока нет убедительных данных по абсолютной безопасности чистогестагенных методов контрацепции при наличии рака молочной железы [5, 29, 31].

В одном из исследований [32] было выявлено некоторое уменьшение плотности плечевой кости через 2–3 года использования Импланона, но результаты проведенного Кокрановского обзора литературы клинически значимого негативного эффекта не выявили [33]. Концентрация эндогенного эстрадиола в крови во время использования имплантата сохраняется на уровне выше начала фолликулиновой фазы и достаточна для обеспечения нормальной минеральной плотности костной ткани [9, 20].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО РЕЖИМА

Еще одним важным положительным моментом является влияние Импланона на купирование симптомов дисменореи. Было показано, что у пациентов, применяющих препарат Импланон, реже встречается дисменорея. В исследованиях отмечено, что дисменорея встречается практически у половины женщин. Причем ее значимость часто остается недооцененной, хотя она приводит к значительному снижению качества жизни женщины [27].

По результатам 11 клинических исследований, при применении Импланона купирование симптомов дисменореи произошло у 77% женщин, значительное уменьшение выраженности симптомов – у 6% [27].

Также, рассматривая контрацепцию у женщин с эндометриозом, следует учитывать, что прогестиновые гормональные контрацептивы или монотерапия прогестагенами относятся к терапии первой линии эндометриоза [47]. Преимуществом всех монопрогестагенов является пролонгированный режим, стабильное выделение гормонов и оптимальный уровень эстрадиола в крови при отсутствии колебаний уровней гормонов [48]. Это в полной мере относится и к применению препарата Импланон. В рандомизированном исследовании среди женщин с лапароскопически и гистологически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом 2–4-й степени было показано, что к окончанию 6 мес применения Импланона и ДМПА пациентки отмечали уменьшение диспареунии, дисменореи и нециклических тазовых болей на 68 и 53% соответственно [49].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Основными противопоказаниями для использования чистогестагенной подкожной контрацепции являются: венозная тромбоземболия в активной стадии, тяжелое заболевание печени (до нормализации показателей функций печени), кровотечение из половых путей неяс-

ной этиологии и повышенная чувствительность к действующему веществу или одному из вспомогательных компонентов Импланона или Импланона НКСТ [20, 26].

Побочные явления при применении имплантата с этоногестрелом развиваются у 15–20% женщин. Наиболее частыми из них являются: головная боль, увеличение массы тела, акне, эмоциональная лабильность и снижение либидо [3, 20, 26]. В то же время убедительных данных о причинно-следственной связи данных осложнений с чистогестагенными имплантатами не получено [34, 35].

При использовании чистогестагенного подкожного контрацептива описываются редкие случаи наступления беременности [13, 36]. Основной причиной их возникновения является нарушение техники и сроков введения имплантата [6, 13, 37]. Также контрацептивная надежность метода снижается под воздействием лекарственных средств, индуцирующих ферменты печени и ускоряющих метаболизм этоногестрела. К ним относятся барбитураты, противозипептические, антиретровирусные препараты, рифампицин и др. После их применения восстановление эффективности метода происходит не менее чем через 28 дней [38].

У женщин, желающих пролонгировать наступившую беременность, имплантат следует удалить, при этом неблагоприятного влияния чистогестагенных контрацептивов на ее дальнейшее течение и состояние плода не выявлено [39]. В случаях нежелательной беременности имплантат может быть сохранен. Прерывание беременности (хирургическое или медикаментозное) можно проводить, не удаляя подкожную рилизинг-систему. На сегодняшний день есть данные о некотором снижении эффективности медикаментозного аборта одновременно с использованием гормональных контрацептивов, но статистически они недостоверны [40, 41].

При применении любого чистогестагенного метода контрацепции развивается нарушение менструального цикла [3]. После установки рилизинг-системы с этоногестрелом в первые 3 мес. применения у 22% женщин развивается аменорея, у 33% отмечаются редкие кровяные выделения и у 20% менструации остаются регулярными. У четверти женщин кровяные выделения становятся длительными и/или обильными. По характеру кровяных выделений в первый 90-дневный цикл использования имплантата можно прогнозировать профиль кровяных выделений с учетом того, что в дальнейшем количество дней кровотечений и их обильность уменьшается [27].

При наличии частых и/или длительных кровяных выделений на фоне методов пролонгированной чистогестагенной контрацепции необходимо также исключить и другие возможные причины: беременность, патологию шейки матки и инфекции, передаваемые половым путем. Дополнительными факторами риска маточных кровотечений являются курение и прием противозипептических средств [27, 41, 42].

Для купирования частых и/или длительных кровотечений у женщин, принимающих чистогестагенные контрацептивы, предложены различные средства: эстрогены, в т. ч. в составе комбинированных пероральных контрацептивов, прогестагены, нестероидные противовоспалитель-

тельные средства, селективные модуляторы прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, антифибринолитики и доксицилин. Возможно проведение комбинированного лечения вышеописанными методами [42–44]. В то же время универсального средства не существует, поэтому 11% женщин из-за нерегулярных кровяных выделений удаляют имплантат досрочно [27].

Следует отметить, что нерегулярные кровяные выделения, свойственные всем чистопростагенным контрацептивам, не являются признаком заболевания и не несут в себе никакого риска, а наоборот, обеспечивают защиту

эндометрия от развития пролиферативных заболеваний [29, 43]. Об изменении менструального цикла необходимо информировать женщину еще до введения контрацептива и объяснять безопасность происходящих в ее организме изменений. Эффективное консультирование опытным врачом позволяет повысить не только степень готовности, но и вероятность продления пользования гормональным методом контрацепции [44]. Консультирование при использовании контрацепции является не менее важным компонентом, чем правильное использование гормонального метода.



ЛИТЕРАТУРА

- Trussell J, Henry N, Hassan F, et al. Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. *Contraception*, 2013, 87: 154-161.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1998-2007.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol*, 2011, 121: 13 p.
- Blumenthal P, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability And Clinical Safety of IMPLANON®. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13(S1): 29-36.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009.
- Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13(S1): 4-12.
- Kloosterboer HJ, Vonk-Noordegraaf CA, Turpijn EW. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception*, 1988, 38(3): 325-332.
- Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*, 1998, 69: 714-721.
- Wenzl R, Van Beek A, Schnabel P, et al. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception*, 1998, 58: 283-288.
- Faculty of Sexual & Reproductive Health Care Clinical Guidance. Progestogen-only Implants. Clinical Effectiveness Unit, 2014. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplants.pdf>
- Meiri K, Brashe V, Orawan K et al. Multicenter randomized clinical trial of one-rod etonogestrel and two-rod levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized cooper-IUD controls: methodology and insertion data. *Contraception*, 2013, 87: 113-120.
- Rekers H. Removal of a fractured Nexplanon: MSD response. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2013, 39: 67-72.
- Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F et al. Insertion problems, removal problems and contraception failures with Implanon. *Gynecol Obstet Fertil*, 2005, 33: 986-990.
- Mansour D, Fraser IS, Walling M, et al. Methods of accurate localisation of non-palpable subdermal contraceptive implants. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2008, 34: 9-12.
- Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL et al. Contraceptive Technology. 19th revised ed. New York, NY: Ardent Media, 2007.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2257-2266.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMI*, 2012, 344: e2990.
- Brito MB, Rui A, Ferriani JCM. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: A randomized controlled trial. *Thrombosis Research*, 2012, 130: 355-360.
- Allen RH, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*, 2013, 185: 565-573.
- Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: A retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2004, 9: 278-284.
- Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E et al. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*, 2010, 81: 510-514.
- Mornar S, Lingtak-Neander C, Mistretta S et al. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207: e1-e6.
- Xu H, Wade JA, Peipert JF et al. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynaecol*, 2012, 120: 21-26.
- Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception*, 1995, 52: 337-344.
- Reinprayoona D, Taneapanichskula S, Bunyavejchevina S et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception*, 2000, 62: 239-246.
- Darney P, Patel A, Rosen K et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 clinical trials. *Fertil Steril*, 2009, 91: 1646-1653.
- Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M. The Effects of IMPLANON® on Menstrual Bleeding Patterns. *Eur J of Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13(S1): 13-28.
- Walch K, Unfried G, Huber J et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*, 2009, 79: 29-34.
- Patel A, Schwarz EB, Society of Family Planning. Cancer and contraception. SFP Guideline. *Contraception*, 2012, 86: 191-198.
- Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton J. A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK. *Hum Reprod*, 1998, 13: 3057-3060.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996, 347: 1713-1727.
- Pongsatha S, Ekmahachai M, Suntornlirsiri N et al. Bone mineral density in women using the subdermal contraceptive implant Implanon for at least two years. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 109: 223-225.
- Lopez LM, Frimes D, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7: CD006033.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Long-acting Reversible Contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-acting Reversible Contraception, 2005. <http://guidance.nice.org.uk/CG30>
- Lopez LM, Edelman A, Chen M et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 7: CD008815.
- Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception*, 2005, 71: 306-308.
- Singh M, Mansour D, Richardson D. Location and non-palpable Implanon implants with the aid of ultrasound guidance. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2006, 32: 153-156.
- Faculty of Sexual & Reproductive Health Care Clinical Guidance. *Drug Interactions with Hormonal Contraception*, 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>
- Cooling H, Pauli H. Full term pregnancy with Implanon in situ. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2006, 32: 204-210.
- Church E, Sengupta S, Chia KV. The contraceptive implant for long acting reversible contraception in patients undergoing first trimester medical termination of pregnancy. *Sex Reprod Health*, 2010, 1: 105-109.
- World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems (2nd ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.
- Abdel-aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong K et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD003449.
- Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraception, 2009.
- Weisberg E, Hickey M, Palmer D et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon Users. *Hum Reprod*, 2009, 24: 1852-1861.
- Lopez LM, Steiner M, Grimes DA et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD006964.
- WHO, 2003. Progress in Reproductive health Research, №61.
- Адамян Л.В. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза. *Акуш. и гин.*, 1992, 7: 54-59.
- Lüdicke F1, Sullivan H, Spona J, Elstein M. Dose finding in a low-dose 21-day combined oral contraceptive containing gestodene. *Contraception*, 2001, Oct., 64(4): 243-8.
- Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, Trotsenburg M, Pernicka E et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*, 2009, 79: 29-34.