

VỤ SỨC KHOẺ SINH SẢN- BỘ Y TẾ



BÁO CÁO ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG PHỤ,
SỰ CHẤP NHẬN VÀ LÝ DO BỎ DỪNG MIẾNG DÁN TRÁNH
THAI EVRA Ở PHỤ NỮ VIỆT NAM**

Chủ nhiệm đề tài: GS-TS Trần Thị Phương Mai

Hà nội tháng 9/2007

THAM GIA NGHIÊN CỨU

Bệnh viện Phụ sản Trung ương:	Ths. LƯU Thị Hồng Bs. Nguyễn Thị Hồng Minh Bs. Trần Văn Hùng
Bệnh viện Phụ sản Hà Nội :	Ths. Nguyễn Duy ĩnh Bs. LƯƠng Thị Thanh Bình Ths Nguyễn Thanh Thúy
Trung tâm CSSKSS Vĩnh Phúc: Vụ SKSS Bộ Y tế	Bs. Nguyễn Thị Bích Bs. Trần Hoàng Nam Cn. Nguyễn Thị Huyền Linh

danh mục các từ viết tắt

BV:	Bệnh viện
CK:	Chu kỳ
CSSKSS:	Chăm sóc Sức khỏe sinh sản
ĐTNC	Đối tượng nghiên cứu
EE:	Ethinyl estradiol
LNG	Levonogestrmin
KN:	Kinh nguyệt
LTS:	Lohmann Therapie Systeme
NGMN:	Norelgestromin
PAP:	Papsmear
PSTW:	Phụ sản Trung ương
PSHN:	Phụ sản Hà Nội
SKSS:	Sức khỏe sinh sản
TTCSSKSS:	Trung tâm Chăm sóc Sức khỏe sinh sản
TVTT:	Thuốc viên tránh thai
TB:	Trung bình
GPRD	General Practic Database

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT.....	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
I. TỔNG QUAN.....	3
1. Sơ lược về lịch sử tránh thai.....	3
2. Các biện pháp tránh thai.....	3
2.1. Các biện pháp tránh thai nội tiết kết hợp.....	3
2.2. Các biện pháp tránh thai chỉ chứa PROGESTOGEN.....	5
2.3. Các biện pháp tránh thai không chứa nội tiết.....	6
2.4. Các biện pháp tránh thai khẩn cấp.....	6
2. Giới thiệu về miếng dán tránh thai EVRA.....	7
II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.....	9
1. Thiết kế và phương pháp nghiên cứu.....	9
1.1. Thiết kế nghiên cứu.....	9
1.2. Các thông tin về thuốc sử dụng trong nghiên cứu.....	11
2. Các bước tiến hành.....	16
2.1. Quy trình theo dõi và đánh giá đối tượng.....	16
2.2. Đánh giá lâm sàng ban đầu khi chọn đối tượng.....	17
2.3. Đánh giá kết quả sử dụng miếng dán EVRA.....	18
2.4. Thu thập dữ liệu, chỉ số nghiên cứu và phương pháp đánh giá.....	19
3. Quá trình thực hiện và theo dõi đối tượng.....	20
3.1. Bắt đầu nghiên cứu.....	20
3.2. Những đối tượng bỏ cuộc.....	20
3.3. Thay thế những đối tượng bỏ cuộc.....	21
3.4. Chấm dứt nghiên cứu lâm sàng.....	21
3.5. Theo dõi thu thập số liệu.....	21
3.6. Xử lý số liệu và báo cáo.....	22
3.7. Ý đức trong nghiên cứu.....	22
III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....	23
1. Thông tin chung và kết quả xét nghiệm.....	23
1.1. Thông tin chung.....	23

1.2. Tiền sử sản khoa của đối tượng nghiên cứu	24
1.3. Các triệu chứng đối tượng gặp trước khi nghiên cứu	26
1.4. Kết quả xét nghiệm trước và sau nghiên cứu	27
2. Tình hình sử dụng miếng dán, hiệu quả tránh thai và kiểm soát chu kỳ kinh của ĐTNC	28
2.1. Tình hình sử dụng miếng dán tránh thai của ĐTNC	29
2.2. Hiệu quả tránh thai	30
2.3. Kiểm soát chu kỳ kinh	31
3. Độ an toàn, tác dụng phụ, khả năng chấp nhận của miếng dán tránh thai	35
3.1. Ảnh hưởng của EVRA lên cân nặng, huyết áp và nhịp tim	35
3.2. Các tác dụng phụ xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc	36
3.3. Sự chấp nhận sử dụng miếng dán tránh thai của ĐTNC	37
IV. KẾT LUẬN	39
1. Tác dụng phụ, độ an toàn của miếng dán tránh thai qua da EVRA	39
2. Sự chấp nhận và lý do bỏ cuộc khi sử dụng miếng dán	40
V. KHUYẾN NGHỊ	41
TÀI LIỆU THAM KHẢO	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dân số nước ta hiện đã có quy mô hơn 80 triệu người và vẫn tiếp tục tăng nhiều trong tương lai. Trong khi đó, nước ta là một nước nghèo, điều kiện kinh tế, môi trường sống... còn nhiều hạn chế. Thực hiện kế hoạch hóa gia đình là một trong những biện pháp để giảm mức sinh, điều chỉnh sự gia tăng dân số phù hợp với sự phát triển kinh tế — xã hội, tài nguyên, môi trường□ góp phần xây dựng đất nước phồn vinh, gia đình hạnh phúc.

Tại Việt Nam, các biện pháp tránh thai thường được sử dụng để thực hiện kế hoạch hóa gia đình đó là đặt vòng tránh thai (30,5%), tránh thai tự nhiên (giao hợp gián đoạn, giao hợp tính theo vòng kinh) (19,2%), dùng bao cao su (5,9%), triệt sản (7%). Thuốc viên tránh thai cũng là một trong những biện pháp đang ngày càng được sử dụng phổ biến tại Việt Nam. Từ những năm 1960 của thế kỷ 20, sự ra mắt lần đầu của thuốc uống tránh thai với hiệu quả vượt trội so với bất kỳ phương pháp tránh thai nào trước đó đã mang tới cho phụ nữ cơ hội để kiểm soát sinh đẻ. Hơn nữa, khả năng sinh sản sẽ trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc.

Qua gần 40 năm, thành phần của viên thuốc uống tránh thai (TVTT) đã thay đổi một cách đáng kể bởi các nhà nghiên cứu luôn cố gắng tạo ra một loại thuốc mang lại khả năng tránh thai cao đồng thời giảm thiểu tối đa các tác dụng không mong muốn. Những nghiên cứu đã tập trung vào việc giảm liều lượng của Estrogen và Progesteron trong viên thuốc cũng như tạo ra thêm khả năng lựa chọn các Progesteron mới hơn. Hơn nữa, các chuyên gia nghiên cứu về thuốc tránh thai còn tập trung phát triển các thuốc tránh thai với công thức không chỉ là kết hợp một pha đơn thuần mà còn nghiên cứu và phát triển các thuốc tránh thai kết hợp hai pha, ba pha cho hiệu quả tránh thai cao và gần với sinh lý nội tiết tự nhiên của cơ thể phụ nữ. Mặc dù thuốc uống tránh thai có hiệu quả tránh thai cao nếu được sử dụng đúng cách nhưng do phải uống thuốc hàng ngày nên tỉ lệ quên thuốc cao... Do đó, miếng dán tránh thai qua da EVRA chứa 6 mg norelgestromin 600 mcg và ethinyl estradiol với liều dùng hàng tuần đã cải thiện đáng kể sự tuân thủ của người dùng và tăng thêm cơ hội lựa chọn biện pháp tránh thai.

Miếng dán tránh thai EVRA hiện nay đang được sử dụng rất phổ biến tại các nước trên thế giới nhưng chưa được sử dụng tại Việt Nam.

Với mục đích đa dạng hóa các biện pháp tránh thai, giúp người dùng có nhiều sự lựa chọn và chủ động hơn trong việc kiểm soát mức sinh, Vụ Sức khỏe sinh sản — Bộ Y tế đã tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu quả tránh thai, tác dụng phụ, độ an toàn của miếng dán tránh thai qua da EVRA ở phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi sinh sản.
2. Đánh giá sự chấp nhận và các nguyên nhân bỏ dùng miếng dán tránh thai EVRA trên phụ nữ Việt Nam.

I. TỔNG QUAN

1. Sơ lược về lịch sử tránh thai:

Nhu cầu tránh thai cho phụ nữ đã xuất hiện từ thời Ai Cập cổ đại. Trong thời kỳ này, một số biện pháp gây sẩy thai đã được áp dụng như sử dụng những viên đặt âm đạo làm từ phân cá sấu, ăn hoặc uống các loại thức ăn, rễ cây, thảo mộc... mà nhiều chất trong đó hiện nay được xác định là có độc tính đối với con người. Những miếng xóp đặt âm đạo với nhiều hình dạng và kích cỡ khác nhau nhúng với dấm hoặc xà phòng được áp dụng để tránh thai ngay từ thế kỷ 18.

Dụng cụ tránh thai hiện nay được bắt nguồn 1 cách đơn giản từ việc sử dụng những viên đã cuội cách đây 3000 năm. Vào thời đó, những người dân du mục trên sa mạc thường đặt những viên đá cuội cỡ nhỏ vào buồng tử cung của những con lạc đà để tránh thai cho chúng trong những cuộc hành trình dài ngày xuyên sa mạc.

Theo dòng thời gian, các nhà nghiên cứu liên tục tìm tòi và khám phá ra các biện pháp tránh thai mới hiệu quả hơn, tiện lợi hơn và nhất là an toàn hơn cho người dùng.

2. Các biện pháp tránh thai

2.1 Các biện pháp tránh thai nội tiết kết hợp

2.1.1 Thuốc viên tránh thai kết hợp

Thuốc viên tránh thai kết hợp được phép sử dụng lần đầu ở Mỹ vào năm 1960 và nhanh chóng được phụ nữ trên toàn thế giới hưởng ứng. Hiện nay, thuốc tránh thai phối hợp được hơn 100 triệu phụ nữ trên toàn thế giới sử dụng trong đó có gần 12 triệu phụ nữ Mỹ. Việc sử dụng thuốc uống tránh thai rất khác nhau giữa các quốc gia, độ tuổi, học vấn và tình trạng hôn nhân [8].

Thuốc viên tránh thai kết hợp cho hiệu quả 99% nếu được sử dụng đúng cách. Tuy nhiên trên thực tế, tỷ lệ thất bại có cao hơn, chủ yếu do người sử dụng như: quên thuốc, uống thuốc không đúng hướng dẫn...

Không chỉ có tác dụng tránh thai, thuốc viên tránh thai kết hợp còn có nhiều lợi ích khác. Các lợi ích này đã được xác nhận qua các thử nghiệm lâm sàng: giảm 50% nguy cơ ung thư buồng trứng và ung thư nội mạc tử cung, lợi ích này còn kéo dài nhiều năm sau khi ngừng thuốc. Ngoài ra, thuốc tránh thai kết hợp còn làm giảm các

nang cơ năng buồng trứng, các bệnh lành tính tuyến vú, bệnh viêm nhiễm vùng chậu, thai ngoài tử cung, u xơ tử cung và giảm nguy cơ mất xương. Đặc biệt, thuốc tránh thai kết hợp có tác dụng làm cho kinh nguyệt đều đặn hàng tháng, làm giảm mất máu kinh, giảm nguy cơ thiếu máu thiếu sắt và làm giảm đau bụng kinh.

Tuy là biện pháp tránh thai hiện đại, có nhiều lợi ích nhưng cũng không tránh khỏi một số mặt hạn chế của nó như: phải nhớ uống thuốc hàng ngày và uống đúng giờ, không có tác dụng bảo vệ đối với các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Ngoài ra, thuốc còn gây một số tác dụng phụ cho người sử dụng như: nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, căng ngực, tăng nhẹ nguy cơ huyết khối tĩnh mạch... Những tác dụng phụ này thường xảy ra trong thời gian uống 1 — 3 chu kỳ đầu dùng thuốc nhưng sẽ giảm dần và mất đi ở những chu kỳ sau.

2.1.2 Miếng dán tránh thai

Miếng dán tránh thai được dán trên vùng da sạch, khô, không có lông, ở mông, bụng, phía trên cùng của cánh tay hoặc phần lưng trên, những nơi sẽ không bị cọ sát với quần áo chật. Mỗi miếng dán được dán liên tục trong 1 tuần, dán trong 3 tuần liên tiếp, sau đó nghỉ 1 tuần. Mỗi miếng dán có diện tích 20 cm², chứa norelgestromin và ethinyl estradiol. Cơ chế tránh thai và hiệu quả của miếng dán tương tự như thuốc viên tránh thai kết hợp.

2.1.3 Vòng tránh thai

Trên thế giới có vòng tránh thai đặt âm đạo được làm bằng plastic có đường kính 5,4 cm, chứa estrogen và progestogen, có tên gọi là Nuvarin. Mỗi vòng có tác dụng tránh thai trong vòng 1 tháng, đặt vòng vào trong âm đạo 3 tuần và sau đó lấy vòng ra 1 tuần. Trong thời gian đặt âm đạo, vòng sẽ phóng thích 1 lượng nhỏ estrogen (15 mcg ethinyl estradiol) và progestogen (120 mcg etonogestrel). Cơ chế tránh thai và hiệu quả tránh thai cũng tương tự như thuốc viên tránh thai kết hợp. Hiện nay, vòng tránh thai đặt âm đạo chưa được giới thiệu tại Việt Nam.

2.1.4 Dụng cụ tử cung chứa thuốc

Dụng cụ tử cung hình chữ T, chứa progestogen (levonorgestrel), cơ chế tác dụng là làm đặc chất nhầy cổ tử cung ngăn cản sự xâm nhập của tinh trùng vào đường sinh

dục trên để gặp noãn, làm thay đổi môi trường ở vòi tử cung ảnh hưởng đến sự di chuyển của tinh trùng, làm teo niêm mạc tử cung gây ảnh hưởng đến sự làm tổ của trứng và khoảng 15% ngăn cản sự phóng noãn do progestogen được phóng thích từ từ vào thành tử cung rồi đi vào hệ tuần hoàn của cơ thể, vòng có tên gọi là Mirena vòng chứa 52mg levonogestrel (LNG) giải phóng 20mcg /ngày vào buồng tử cung trong 5 năm. Dụng cụ tử cung chứa progestogen có tác dụng giảm thống kinh, rong kinh rất hiệu quả. Tác dụng phụ thường gặp nhất của biện pháp này là kinh nguyệt không đều. Dụng cụ tử cung chứa progestogen thích hợp cho những phụ nữ đã có đủ số con hoặc không muốn sinh con nữa.

2.2 Các biện pháp tránh thai chỉ chứa PROGESTOGEN

2.2.1 Thuốc viên tránh thai chỉ chứa PROGESTOGEN

Là thuốc viên chỉ chứa một lượng nhỏ progestogen (ít hơn 3 - 10 lần lượng progestogen có trong viên thuốc tránh thai kết hợp) nên có cơ chế tránh thai chính là làm đặc chất nhầy cổ tử cung và cơ chế tránh thai phụ là ức chế phóng noãn. Do đó, hiệu quả tránh thai không cao bằng thuốc viên tránh thai kết hợp và đòi hỏi người sử dụng phải tuân thủ uống thuốc đúng giờ hơn và càng không nên quên thuốc. Vì chỉ chứa progestogen nên an toàn hơn so với thuốc viên tránh thai kết hợp và có thể sử dụng để tránh thai cho bà mẹ đang cho con bú và cho những phụ nữ muốn sử dụng thuốc tránh thai nhưng có chống chỉ định với estrogen. Một bất lợi của viên tránh thai chỉ chứa progestogen là thuốc không có tác dụng kiểm soát kinh nguyệt nên kinh nguyệt của người sử dụng có thể bị thay đổi như vô kinh, rong kinh, thưa kinh... Ở Việt Nam, hiện đang áp dụng loại thuốc tránh thai dành cho bà mẹ cho con bú.

2.2.2 Thuốc tiêm tránh thai

Thuốc chứa progestogen dùng tránh thai bằng đường tiêm bắp. Mỗi mũi tiêm có tác dụng tránh thai trong 8 đến 12 tuần tùy theo từng loại thuốc tiêm. Thuốc tiêm cho hiệu quả tránh thai trên 99% do tác động ức chế phóng noãn mạnh. Thuốc tiêm có ưu điểm là tránh quên thuốc do phải uống hàng ngày và đúng giờ như thuốc viên tránh thai. Tuy nhiên, người dùng phải đến cơ sở y tế để được tiêm thuốc.

2.3. Các biện pháp tránh thai không chứa nội tiết

2.3.1. Dụng cụ tử cung

Dụng cụ tử cung là những dụng cụ nhỏ được làm bằng plastic, có hình xoắn, hình chữ T... thường có kèm theo sợi dây đồng quấn quanh trục của dụng cụ. Đây là một biện pháp tránh thai có tác dụng trong thời gian dài và có thể ngừng sử dụng theo ý muốn.

Cơ chế tác động của dụng cụ tử cung là làm thay đổi môi trường trong tử cung, ngăn cản sự di chuyển của tinh trùng đến vòi tử cung và làm thay đổi môi trường sinh lý trong vòi tử cung, ngăn chặn sự làm tổ của trứng thụ tinh. Dụng cụ tử cung cho hiệu quả tránh thai cao, với tỷ lệ thất bại khoảng 1-2 % trong năm đầu sử dụng. Người dùng cần đến cơ sở y tế để được đặt dụng cụ và lấy dụng cụ ra khi cần. Sau khi đặt dụng cụ tử cung, một số phụ nữ có thể bị ra kinh nhiều hơn, rong kinh, rong huyết, đau bụng và đau lưng... Biến chứng tuột vòng hoặc thủng tử cung có thể xảy ra nhưng rất hiếm. Nguy cơ nhiễm khuẩn sinh dục có thể xảy ra khi áp dụng biện pháp này, nhất là ở phụ nữ có nhiều bạn tình hoặc những phụ nữ mà bạn tình của họ có nhiều bạn tình.

2.3.2 Thuốc diệt tinh trùng

Thuốc diệt tinh trùng là biện pháp dùng hóa chất để tránh thai mà hóa chất được dùng nhiều nhất là nonoxynol 9. Các thuốc này có tác dụng làm bất động tinh trùng hoặc giết chết tinh trùng. Có nhiều dạng bào chế trên thị trường như dạng thạch, dạng kem, bột, dạng viên, dạng đặt và dạng miếng phim. Thuốc phải được đưa vào âm đạo khoảng 10 — 15 phút trước khi giao hợp.

Nếu chỉ dùng thuốc diệt tinh trùng thì tỷ lệ thất bại là 11 — 30%

2.4. Các biện pháp tránh thai khẩn cấp

Các biện pháp tránh thai khẩn cấp thường được áp dụng để ngăn ngừa có thai ngoài ý muốn sau quan hệ tình dục không được bảo vệ. Hai phương pháp tránh thai khẩn cấp thường được áp dụng là thuốc viên tránh thai khẩn cấp và đặt dụng cụ tránh thai.

Thuốc viên tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel (0,75 mg), uống 2 viên thuốc càng sớm càng tốt trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp không được bảo vệ và uống tiếp 2

viên nữa sau 12 giờ tiếp theo. Không nên áp dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp quá 2 lần trong 1 tháng. Thuốc viên tránh thai khẩn cấp có thể gây một số tác dụng phụ với tần suất và độ nặng cao hơn so với các loại thuốc viên tránh thai nội tiết khác như: nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, căng ngực và nhất là gây rối loạn kinh nguyệt. Người ta vẫn chưa biết rõ những ảnh hưởng bất lợi lâu dài của viên thuốc tránh thai khẩn cấp trên người sử dụng như nguy cơ ung thư sinh dục hoặc tác dụng có hại trên thai nhi ở những bà mẹ áp dụng biện pháp này trước khi có thai

Có thể đặt vòng tránh thai trong vòng 5 ngày đầu sau khi giao hợp không bảo vệ để tránh thai khẩn cấp một cách có hiệu quả. Việc đặt vòng trong trường hợp này cũng phải do nhân viên y tế có kinh nghiệm thực hiện.

3. Giới thiệu về miếng dán tránh thai EVRA

Miếng dán tránh thai được phép sử dụng tại Mỹ lần đầu tiên vào tháng 11 năm 2001, là thuốc tránh thai kết hợp đầu tiên trên thế giới với liều dùng hàng tuần. Mỗi miếng dán được dán liên tục trong một tuần, dán trong 3 tuần liên tục, sau đó nghỉ một tuần. Ngày thay miếng dán là ngày giống nhau giữa các tuần nên người dùng không phải lo lắng về việc quên uống thuốc hàng ngày. Thực tế sử dụng thuốc uống tránh thai cho thấy, có gần một nửa người dùng không tuân thủ một cách đầy đủ, điều này làm cho tỉ lệ thất bại tăng lên từ 5 đến 10 lần. Miếng dán tránh thai EVRA với liều dùng hàng tuần cho tỉ lệ số chu kỳ tuân thủ cao hơn hẳn so với thuốc uống [2].

Nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện ở các nước châu Á bao gồm Thái Lan, Đài Loan, Philippin, Malaysia, Australia trong các điều kiện khí hậu và điều kiện sử dụng khác nhau. Qua đó đã được chứng minh EVRA chịu được nhiệt độ, độ ẩm, trong điều kiện hoạt động thể lực ra nhiều mồ hôi, trong các điều kiện khí hậu khác nhau ở các vùng.

EVRA đã được cho phép sử dụng tại 76 quốc gia trên thế giới trong đó có: Hoa Kỳ, Đức, Anh, Hà Lan, Pháp, Thụy Sĩ, Israel, Thụy Điển, Úc, Bỉ. Có 8 quốc gia châu Á đã cho phép sử dụng EVRA bao gồm: Trung Quốc, Hồng Kông, Ấn Độ, Philippin, Hàn Quốc, Singapore, Đài Loan và Thái Lan. Có 14 quốc gia khác có khí hậu nhiệt đới đã cho phép sử dụng EVRA là Argentina, Brazil, Chilê, Columbia, Guatemala, Honduras,

Jamaica, Kuwait, Nicaragua, Mê-hi-cô, Panama, Pê-ru, Venezuela, và Uruguay. Danh sách các quốc gia đã cho phép sử dụng EVRA được kèm trong Phụ lục.

Một nghiên cứu so sánh tác dụng của miếng dán tránh thai qua da và thuốc viên tránh thai trên 1417 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Đây là một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên, được thực hiện từ năm 1997-1999 tại 45 trung tâm y tế tại Hoa Kỳ và Canada. Tỷ lệ cho thất bại chung và tỷ lệ thất bại đặc trưng (Chỉ số Pearl = số phụ nữ có thai/100 người - năm sử dụng) đối với EVRA (1,24 và 0,99) là thấp hơn so với thuốc viên tránh thai (2,18 và 1,25). Rong kinh, rong huyết xảy ra ở nhóm sử dụng EVRA cao hơn nhóm sử dụng thuốc trong 2 chu kỳ đầu nhưng tần suất rong kinh tương đương trong tất cả các chu kỳ điều trị. Số chu kỳ tuân thủ biện pháp tuyệt đối ở nhóm dùng EVRA là 88,2%, trong khi ở nhóm dùng thuốc uống là 77,7%. Chỉ có 1,8% số miếng dán là bong hoàn toàn. Sự chấp nhận của cả 2 biện pháp là như nhau, tuy nhiên ở nhóm dùng miếng dán có hiện tượng kích ứng da tại chỗ dán. Ngoài ra các tác dụng phụ thường gặp là tương đương ở cả 2 nhóm như: căng ngực, đau đầu, buồn nôn, viêm đường hô hấp và đau bụng kinh [5].

Một nghiên cứu khác đã được thực hiện nhằm kiểm tra độ bám dính của miếng dán trong nhiều điều kiện và vùng khí hậu khác nhau. Nghiên cứu gồm 3319 phụ nữ, trong đó có 325 phụ nữ trong điều kiện khí hậu nhiệt đới nóng ẩm đã được thực hiện tại 184 trung tâm trên thế giới. Các đối tượng tham gia sử dụng miếng dán với 1 trong 6 loại hoạt động (hoạt động bình thường, không tắm, tắm xông hơi, tắm trong hồ nước xoáy, phụt nước, ngâm nước lạnh và kết hợp các hoạt động) mỗi ngày tại các trung tâm nghiên cứu. Kết quả cho thấy 4,7% tổng số miếng dán phải thay thế do bong hoàn toàn (1,8%) hoặc bong 1 phần (2,9%). Tại vùng khí hậu nóng ẩm, tỷ lệ này là 1,7% và 2,6%. Kết quả này chứng minh rằng độ bám dính của miếng dán là rất đáng tin cậy, và không có sự khác nhau giữa các vùng khí hậu [1].

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu và báo cáo tổng kết khác đã được công bố trên các tạp chí quốc tế về EVRA và cho kết quả khả quan

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế và phương pháp nghiên cứu

1.1 Thiết kế nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại 3 cơ sở: Bệnh viện phụ sản Trung ương, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, Trung tâm CSSKSS tỉnh Vĩnh Phúc.

1.1.1 Thời gian và địa điểm thực hiện nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ ngày 01/04/2006 đến ngày 30/04/2007, đối tượng cuối cùng được chọn không muộn hơn ngày 31 tháng 7 năm 2006. Thời gian sử dụng thuốc cho mỗi đối tượng là 6 chu kỳ.

Lựa chọn đối tượng và thu thập dữ liệu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ưng (50 đối tượng), Bnh viện Phụ sản Hà Nội (100 đối tượng), Tung tâm CSSKSS tỉnh Vĩnh Phúc (150 đối tượng).

Đánh giá sẽ được thực hiện vào thời điểm trước khi dán miếng dán tránh thai EVRA và sau từng chu kỳ trong quá trình sử dụng.

1.1.2 Lựa chọn đối tượng

300 phụ nữ Việt Nam khoẻ mạnh, trong độ tuổi sinh sản, không có chống chỉ định với các biện pháp tránh thai nội tiết sẽ được chọn vào nghiên cứu. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng được mô tả chi tiết dưới đây. Những đối tượng này được lựa chọn từ những phụ nữ có nhu cầu sử dụng biện pháp tránh thai được tư vấn sử dụng miếng dán tránh thai tại trung tâm CSSKSS. Thời gian chọn đối tượng được thực hiện trong vòng 4 tháng. Tất cả đối tượng được lựa chọn tham gia phải được thông tin một cách đầy đủ về quá trình nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu thể hiện bằng bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu viên có trách nhiệm theo dõi đối tượng trong quá trình nghiên cứu.

* Cam kết tham gia nghiên cứu:

Các nguyên tắc cơ bản về cam kết tham gia nghiên cứu được tuân thủ theo Tuyên bố Helsinki, hướng dẫn quốc tế thực hành tốt nghiên cứu lâm sàng và các quy định, pháp chế liên quan khác.

Trong nghiên cứu này, cam kết tham gia nghiên cứu với chữ ký của đối tượng sẽ được thu thập sau khi nghiên cứu viên hoặc đại diện của nghiên cứu viên đã thông tin đầy đủ cho đối tượng về bản chất và mục đích của nghiên cứu cũng như quá trình nghiên cứu bằng miệng và văn bản, và trước bất kỳ một tiến trình hoặc đánh giá nào của nghiên cứu. Mẫu cam kết này được đính kèm theo Báo cáo.

* Tiêu chuẩn lựa chọn: Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu phải:

- Trên 18 tuổi nhưng không quá 40 tuổi vào thời điểm sàng lọc
- Chu kỳ kinh nguyệt từ 25-35 ngày
- Có nhu cầu sử dụng miếng dán tránh thai
- Có sức khỏe tốt về thể chất và tinh thần
- Trọng lượng cơ thể từ trên 40 kg đến dưới 90 kg
- Hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, ký vào bản cam kết
- Kết quả PAP Smear độ I hoặc độ II

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Chu kỳ kinh nguyệt bất thường, ngắn hơn 24 ngày hoặc dài hơn 35 ngày
- Ra máu âm đạo không rõ nguyên nhân
- Viêm tắc tĩnh mạch và các rối loạn tương tự
- Bệnh mạch máu não hoặc mạch vành, bệnh van tim có tai biến
- Cao huyết áp: HA tâm thu > 140 mmHg hoặc HA tâm trương > 90 mmHg.
- Bệnh tiểu đường
- Đau nửa đầu
- Có hoặc nghi có ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung hoặc rối loạn tăng mô phụ thuộc estrogen khác (u xơ tử cung, nhân xơ vú)
- Vàng da do mật hoặc do sử dụng thuốc tránh thai có hormon
- Bệnh gan cấp tính hoặc mãn tính, chức năng gan bất thường
- U tuyến hoặc ung thư tuyến, loạn tăng trưởng gan bất thường
- Sỏi mật
- Suy thận

- Hiện tại sử dụng hoặc sử dụng trong vòng 2 tháng trước khi bắt đầu dùng EVRA một trong các thuốc sau: các steroid sinh dục không phải là thuốc tránh thai, penicilin, tetracylin, hydantoin, barbiturat, primidone, carbamazepine, rifampicin, oxcarbamazepine, rifabutin, troglitazone, griseofulvin
- Có thai hoặc nghi ngờ có thai
- Đang cho con bú
- Nhạy cảm với thành phần của thuốc
- Tham gia một nghiên cứu khác trong vòng 30 ngày trước khi tham gia sàng lọc
- Theo nghiên cứu viên, đối tượng không phù hợp để tham gia nghiên cứu.

1.1.3. Thu nhân đối tượng:

Chỉ những đối tượng phù hợp với tất cả những tiêu chuẩn trên mới được tham gia vào nghiên cứu và được ấn định một mã số riêng. Tại mỗi trung tâm, mã số được ấn định cho đối tượng theo thứ tự khi nhận đối tượng vào nghiên cứu, bắt đầu từ số nhỏ nhất.

Nghiên cứu viên sẽ lưu một bản ghi họ tên đối tượng và mã số để dễ dàng kiểm tra thông tin về đối tượng trong hồ sơ. Bản ghi cũng bao gồm ngày nhận đối tượng và ngày hoàn tất nghiên cứu. Dữ liệu trên các đối tượng tham gia sàng lọc nhưng không tham gia vào nghiên cứu cũng nằm trong Hồ sơ nghiên cứu của nghiên cứu viên.

1.2. Các thông tin về thuốc sử dụng trong nghiên cứu:

1.2.1. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu:

Miếng dán tránh thai EVRA được sản xuất bởi LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lonhmann Strasse 2, D-56626 Andernach, Đức; được đóng gói bởi Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bỉ. (Xem phụ lục Hướng dẫn sử dụng cho đối tượng có trong mỗi hộp thuốc EVRA).

Miếng dán tránh thai qua da EVRA được sử dụng trong nghiên cứu chứa 6 mg norelgestromin (NGMN) và 600 mcg ethinyl estradiol (EE). Mỗi miếng dán EVRA có diện tích bề mặt tiếp xúc là 20 cm² và phóng thích NGMN và EE vào máu trong suốt một tuần mang miếng dán.

Miếng dán EVRA thấm qua da dạng gian bào gồm 3 lớp: Lớp ngoài là một màng mềm dẻo, màu be có lớp polyethylene bên ngoài màu nhạt và lớp polyester bên trong. Lớp này giúp giữ vững cấu trúc và bảo vệ lớp giữa với môi trường. Lớp giữa chứa những thành phần không hoạt tính, chất dính và các thành phần hoạt tính là hormon: norelgestromin và ethinyl estradiol. Lớp trong là lớp để tách ra giúp bảo vệ lớp chất dính và được tách ra ngay trước khi dán.

1.2.2. Cách sử dụng:

EVRA được dán vào vùng da bình thường, khô, sạch, không có lông, dán ở vùng hông, bụng, mặt ngoài phía trên cánh tay hoặc phần lưng trên, không dán vào vùng da bị kích ứng hoặc bị trầy xước, mỗi miếng dán tiếp theo nên dán tránh với vị trí đã dán EVRA trước đó, ấn chặt miếng dán cho đến khi các mép dính hoàn toàn. Không nên bôi kem, sữa, phấn hoặc các sản phẩm khác lên miếng dán hay vùng da gần miếng dán.

Mỗi lần dán một miếng EVRA, bắt đầu vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh, xác định ngày thay miếng dán vào các ngày 8, 15, 22 của chu kỳ kinh và ngày 1 của chu kỳ kinh kế tiếp nếu chưa thấy kinh hoặc đang thấy kinh thì cũng dán miếng mới vào ngày đầu tiên sau khi kết thúc tuần nghỉ thuốc. Mỗi miếng dán EVRA được dán liên tục trong 1 tuần (7 ngày).

Khi gỡ bỏ miếng dán cũ thì thay ngay miếng dán mới cùng một ngày trong tuần (*Ngày Thay Miếng Dán*) vào ngày 8, ngày 15 của chu kỳ kinh nguyệt. Có thể thay miếng dán vào bất cứ lúc nào trong *Ngày Thay Miếng Dán*.

Tuần thứ tư không cần dán EVRA, tuần này bắt đầu từ ngày 22 của chu kỳ kinh nguyệt.

Một chu kỳ tránh thai mới bắt đầu vào ngày đầu tiên sau khi hết tuần thứ tư (tuần không dán EVRA), lúc đó cần dán một miếng EVRA mới cho dù chưa có kinh nguyệt hay kinh nguyệt vẫn còn. Không để xảy ra tình trạng không dán EVRA kéo dài hơn 7 ngày vì người dùng có thể sẽ không được bảo vệ tránh thai. Lúc đó người dùng phải áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết

trong thời gian 7 ngày. Cũng như thuốc tránh thai kết hợp đường uống, nguy cơ phóng noãn gia tăng từng ngày khi chậm dùng thuốc tránh thai trở lại sau thời gian 1 tuần không dùng thuốc. Nếu có giao hợp trong thời gian này thì cần xét đến khả năng thụ thai. Nếu bắt đầu dùng thuốc sau ngày đầu tiên có kinh nguyệt, cần áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết trong 7 ngày liên tiếp đầu tiên dùng EVRA.

Nếu miếng dán EVRA bong mép hoặc bong hoàn toàn và không dán lại được thì thuốc không được phóng thích đầy đủ.

Nếu miếng dán EVRA còn dính nhưng đã bong ra một phần:

- Kéo dài dưới 1 ngày (24 giờ): cần dán lại ngay miếng dán này hoặc thay miếng dán mới. Không cần áp dụng thêm biện pháp tránh thai nào khác. Miếng dán EVRA tiếp theo được thay theo đúng *Ngày Thay Miếng Dán*.
- Kéo dài lâu hơn 1 ngày (24 giờ) hoặc khi người dùng không xác định được miếng dán đã bong ra một phần trong thời gian bao lâu: người dùng có thể không được bảo vệ tránh thai. Cần dừng ngay chu kỳ tránh thai hiện tại và bắt đầu lại ngay chu kỳ tránh thai mới với ngày 1 và *Ngày Thay Miếng Dán* khác với chu kỳ tránh thai trước. Lúc đó người dùng phải áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết trong thời gian 7 ngày của chu kỳ tránh thai mới.

Không nên dán lại miếng dán cũ nếu độ kết dính đã mất, nếu miếng dán đã dính vào nhau, dính vào các bề mặt khác, nếu có vật gì dính vào nó, hoặc miếng dán bị bong hoặc rơi ra trước đó. Nếu không dán lại được miếng dán thì cần thay miếng dán khác ngay. Không nên dùng thêm keo dính hoặc băng keo để cố gắng giữ miếng dán trên da.

Nếu Ngày Thay Miếng Dán bị muộn:

- Lúc bắt đầu một chu kỳ tránh thai mới (Tuần 1/ngày 1): người dùng có thể không được bảo vệ tránh thai. Cần dán miếng dán đầu tiên ngay khi nhớ ra. Lúc này chu kỳ tránh thai có ngày 1 và Ngày Thay Miếng Dán khác với chu kỳ tránh thai trước. Người dùng phải áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết trong thời gian 7 ngày của chu kỳ tránh thai mới. Nếu có giao hợp trong thời gian dùng muện này thì cần xét đến khả năng thụ thai.
- Vào giữa chu kỳ: (Tuần 2/ngày 8 hoặc Tuần 3/ngày 15):
 - + Kéo dài dưới 1-2 ngày (dưới 48 giờ): cần dán miếng dán mới ngay. Miếng dán EVRA tiếp theo được thay theo đúng Ngày Thay Miếng Dán. Không cần áp dụng thêm biện pháp tránh thai nào khác.
 - + Kéo dài trên 2 ngày (hơn 48 giờ): người dùng có thể không được bảo vệ tránh thai. Cần dừng ngay chu kỳ tránh thai hiện tại và bắt đầu lại ngay chu kỳ tránh thai mới với ngày 1 và Ngày Thay Miếng Dán khác với chu kỳ tránh thai trước. Lúc đó người dùng phải áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết trong thời gian 7 ngày của chu kỳ tránh thai mới.
- Vào cuối chu kỳ tránh thai (Tuần 4/Ngày 22): Nếu không bóc miếng dán EVRA vào ngày đầu tiên của Tuần 4 (ngày 22) cần bóc càng sớm càng tốt. Chu kỳ tránh thai tiếp theo bắt đầu vào Ngày Thay Miếng Dán như bình thường, tức sau ngày 28. Không cần áp dụng thêm biện pháp tránh thai nào khác.

Thay đổi Ngày Thay Miếng Dán:

Nếu người dùng muốn thay đổi ngày thay miếng dán cần hoàn thành chu kỳ tránh thai hiện tại, bóc miếng dán thứ 3 đúng ngày. Kế đó trong tuần không dùng thuốc bắt đầu dán miếng dán EVRA thứ 1 của chu kỳ mới vào ngày mong muốn,

nhưng không được muộn hơn 7 ngày kể từ ngày bóc miếng dán thứ 3 của chu kỳ trước.

1.2.3. Chỉ dẫn sử dụng chi tiết cho từng nhóm đối tượng như sau:

* Cho đối tượng sử dụng thuốc tránh thai lần đầu

Nếu là lần đầu tiên dùng miếng dán tránh thai, đợi cho đến khi bắt đầu chu kỳ kinh. Dán miếng dán đầu tiên trong vòng 24 giờ đầu của chu kỳ. Nếu dán miếng dán sau quá 1 ngày của chu kỳ thì nên sử dụng một phương pháp tránh thai không hormon cho đến ngày thứ 7 khi thay miếng dán mới. Ngày dán miếng dán đầu tiên sẽ là ngày 1, "Ngày Thay Miếng Dán" sẽ đúng vào ngày này hàng tuần.

* Cho đối tượng chuyển từ viên tránh thai đường uống sang dùng EVRA:

Bắt đầu dùng EVRA vào ngày đầu tiên có kinh nguyệt do ngừng thuốc. Nếu không có kinh nguyệt trong vòng 5 ngày sau khi dùng viên thuốc tránh thai có hoạt chất cuối cùng thì phải loại trừ tình trạng có thai trước khi dùng EVRA. Nếu bắt đầu dùng EVRA sau ngày đầu tiên có kinh nguyệt do ngừng thuốc thì phải áp dụng cùng lúc biện pháp tránh thai không dùng nội tiết trong thời gian 7 ngày.

* Sử dụng miếng dán tránh thai EVRA sau khi sinh:

Người dùng sau khi sinh nếu không cho con bú thì bắt đầu tránh thai bằng EVRA sớm nhất là 4 tuần sau khi sinh. (Xem thêm phần Phụ nữ có thai, cho con bú và phần Rối loạn nghẽn mạch huyết khối và các rối loạn mạch máu khác)

* Sử dụng miếng dán tránh thai sau khi đình chỉ thai nghén:

Sau khi đình chỉ thai dưới 20 tuần, có thể dùng EVRA ngay. Không cần dùng thêm biện pháp tránh thai khác nếu dùng ngay EVRA. Cần biết là phóng noãn có thể xảy ra trong vòng 10 ngày đầu sau khi đình chỉ thai nghén.

Sau khi đình chỉ thai lớn hơn hoặc bằng 20 tuần, có thể dùng EVRA hoặc vào ngày 21 sau khi đình chỉ thai hoặc vào ngày đầu tiên của kinh nguyệt tự phát

đầu tiên tùy vào tình trạng nào đến trước. Tỷ lệ phóng noãn vào ngày thứ 21 sau khi đình chỉ thai nghén (ở thai 20 tuần tuổi) chưa được biết.

*** Ra máu giữa kỳ kinh khi sử dụng miếng dán tránh thai EVRA:**

Nếu ra máu giữa kỳ kinh khi dùng EVRA vẫn nên tiếp tục dùng thuốc. Ra máu giữa kỳ kinh do EVRA thường chấm dứt sau một vài chu kỳ kinh nguyệt. Nếu ra máu giữa kỳ kinh liên tiếp nhiều chu kỳ nên xem xét các nguyên nhân khác.

Tỷ lệ ra máu giữa kỳ kinh khi dùng EVRA tương đương về thống kê và lâm sàng với các thuốc tránh thai khác chứa 20-40 mcg EE.

Trường hợp không thấy kinh nguyệt trong tuần lễ không dùng EVRA vẫn nên dùng EVRA vào *Ngày Thay Miếng Dán* tiếp theo. Nếu EVRA được dùng đúng cách, không thấy kinh nguyệt không nhất thiết là dấu hiệu của thai nghén. Tuy nhiên, cần loại trừ khả năng mang thai nếu không thấy kinh nguyệt trong 2 chu kỳ liên tiếp.

2. Các bước tiến hành:

Các nghiên cứu viên tại các cơ sở sau khi được tập huấn sẽ triển khai theo các bước:

2.1. Quy trình theo dõi và đánh giá đối tượng

Đánh giá	Khám sàng lọc	Thăm khám					
		Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6
Tiền sử bệnh	X						
Tiền sử phụ khoa	X						
Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ	X						
Cam kết	X						
Khám tổng quát	X						
Huyết áp, chiều cao, cân nặng, nhịp tim ^a	X	X	X	X	X	X	X
Tính chất kinh nguyệt trước và sau khi sử dụng (Thu thập và kiểm tra nhật ký kinh nguyệt)	X	X	X	X	X	X	X

Thuốc dùng trước và trong quá trình nghiên cứu	X	X	X	X	X	X	X
Tets thử thai	X	X	X	X	X	X	X
Tình trạng thai nghén	X	X	X	X	X	X	X
PAP smear ^b	X						
Hemoglobin	X						
SGOT, SGPT	X						X
Tác dụng phụ		X	X	X	X	X	X
Tác dụng phụ nghiêm trọng		X	X	X	X	X	X
Đánh giá sự chấp nhận thuốc							
Hồ sơ kết thúc nghiên cứu ^c							X

Chú ý:

- a. Chỉ đo chiều cao lúc khám trước dùng thuốc.
- b. Kết quả siêu âm đồ âm đạo không quá 1 năm trước khi lựa chọn đối tượng có thể được sử dụng.
- c. Được thực hiện vào tháng thứ 6 hoặc bất cứ khi nào ngừng thuốc nghiên cứu sớm hơn.

2.2. *Đánh giá lâm sàng ban đầu khi chọn đối tượng:*

Những người tình nguyện phù hợp sẽ được thông báo đầy đủ về bản chất, nội dung và tiến trình của nghiên cứu. Sau khi ký cam kết tham gia nghiên cứu sẽ thực hiện các bước đánh giá sau:

1. Hỏi bệnh sử, bao gồm bệnh sử nội khoa, bệnh sử phụ khoa, và việc sử dụng các loại thuốc trong vòng 60 ngày trước.
2. Tiền sử kinh nguyệt của đối tượng.
3. Đo huyết áp, chiều cao và cân nặng.
4. Khám tổng quát, đánh giá các triệu chứng trước khi sử dụng mảnh dán.
5. Siêu âm cổ tử cung theo phương pháp Papanicolaou (PAP). Nếu kết quả PAP độ I hoặc độ II sẽ được nhận vào nghiên cứu. Xét nghiệm PAP được thực hiện

trong vòng 12 tháng trước đó có thể được sử dụng nếu xét nghiệm được làm đảm bảo độ tin cậy.

6. Xét nghiệm Hemoglobin, chức năng gan (SGOT, SGPT).
7. Tests thử thai và tình trạng thai nghén của đối tượng.

2.3. Đánh giá kết quả sử dụng miếng dán EVRA

Sau khi dùng EVRA đối tượng quay lại phòng khám vào cuối chu kỳ 1, 2, 3, 4, 5 và 6 của thời gian dùng thuốc. Trong những lần thăm khám này, đối tượng cần mang theo thẻ nhật ký kinh nguyệt và có thể thông báo mọi vấn đề liên quan tới nghiên cứu kể từ lần khám trước.

**** Đánh giá vào mỗi thời điểm trên bao gồm:***

1. Đo huyết áp và cân nặng, nhịp tim.
2. Thu thập và kiểm tra thẻ nhật ký kinh nguyệt để đánh giá kinh nguyệt, tần suất và mức độ ra máu giữa kỳ.
3. Sự tuân thủ dùng thuốc.
4. Số miếng dán bong một phần hoặc bong hoàn toàn.
5. Tác dụng phụ, tác dụng phụ nghiêm trọng nếu có.
6. Test thử thai.
7. Men gan (SGOT, SGPT) ở cuối chu kỳ 6.
8. Mức độ hài lòng với miếng dán tránh thai EVRA.
9. Tiếp tục tham gia hoặc không tiếp tục tham gia.

**** Cách quản lý đối tượng nghiên cứu và mang lưới kiểm tra giám sát:***

Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu được kiểm tra và đánh giá trong suốt quá trình dùng thuốc. Nghiên cứu viên trực tiếp khám sàng lọc cho đối tượng đồng thời khám lại, kiểm tra theo tiêu chuẩn trong bảng đánh giá và sự tuân thủ điều trị sau từng chu kỳ. Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu được phát bản nhật ký kinh nguyệt EVRA để theo dõi chu kỳ kinh nguyệt của mình khi sử dụng miếng dán tránh thai. Nghiên cứu viên có bộ hồ sơ riêng của từng đối tượng, hồ sơ bao gồm:

- Bản cam kết tham gia nghiên cứu
- Dữ liệu nhân khẩu học và các đặc trưng của đối tượng

- Đánh giá sự tuân thủ phác đồ điều trị
- Đánh giá tác dụng phụ, độ an toàn, lý do bỏ cuộc
- Đánh giá mức độ hài lòng trong quá trình sử dụng miếng dán tránh thai

2.4. Thu thập dữ liệu, chỉ số nghiên cứu và phương pháp đánh giá

Dữ liệu về nhân khẩu học và các đặc trưng của đối tượng (chi tiết cụ thể xin xem phụ lục ở phiếu điều tra):

1. Tuổi, số con, trình độ văn hoá.
2. Tiền sử bệnh nội khoa, phụ khoa, tiền sử kinh nguyệt.
3. Tiền sử dùng thuốc trước nghiên cứu, bao gồm cả các biện pháp tránh thai đã từng sử dụng.
4. Khám tổng quát, bao gồm cân nặng, chiều cao, huyết áp và các dấu hiệu trước khi dùng thuốc.
5. Kết quả siêu âm đạo.
6. Kết quả xét nghiệm chức năng gan.
7. Kết quả xét nghiệm hemoglobin.

2.4.1 Đánh giá về tuân thủ dùng thuốc

Chỉ dẫn sử dụng mảnh dán đã được mô tả ở phần Đối tượng và phương pháp nghiên cứu, đồng thời thông tin chi tiết về sản phẩm và hướng dẫn cho người sử dụng cũng được đính kèm cùng hộp thuốc.

Nghiên cứu viên sẽ kiểm tra sự tuân thủ sử dụng miếng dán thông qua số lượng các miếng dán còn lại được mang theo khi tái khám.

2.4.2 Đánh giá hiệu quả tránh thai

Hiệu quả tránh thai được đánh giá dựa vào số trường hợp có thai trong quá trình sử dụng miếng dán tránh thai, tỉ lệ này sẽ được tính ra chỉ số Pearl.

2.4.3 Đánh giá độ an toàn

a. Dấu hiệu và triệu chứng trước sử dụng thuốc:

Dấu hiệu hoặc triệu chứng trước khi tham gia được định nghĩa là các dấu hiệu bất thường hoặc không mong đợi bao gồm cả kết quả xét nghiệm, triệu chứng hay bệnh xảy ra sau khi đối tượng đồng ý tham gia (nhận được số nghiên cứu) nhưng trước

khi dùng thuốc nghiên cứu. Các dấu hiệu và triệu chứng này đều được ghi vào hồ sơ khi sử dụng EVRA.

b. Tác dụng phụ:

Tác dụng phụ xảy ra trên bệnh nhân đang sử dụng EVRA không nhất thiết là do sử dụng EVRA gây ra. Trong nghiên cứu này, tác dụng phụ là bất kỳ dấu hiệu không thuận lợi hoặc không mong muốn, triệu chứng hoặc bệnh tật tạm thời xuất hiện cùng với việc dùng EVRA cho dù có liên quan tới dùng EVRA hay không.

Những kết quả phát hiện phải được ghi vào phiếu tác dụng phụ nếu nghiên cứu viên xét thấy dấu hiệu đó là có ý nghĩa lâm sàng. Các thông tin về tác dụng phụ được thu thập thông qua hỏi và khám. Trong mỗi lần khám định kỳ, tất cả những triệu chứng mới và những than phiền được ghi lại trong hồ sơ. Đồng thời cũng ghi lại cả những triệu chứng nặng lên hoặc thường xảy ra hơn trong thời gian sử dụng EVRA. Các ghi chép về tác dụng phụ bao gồm ngày bắt đầu và kết thúc, mức độ, cách xử trí và kết quả điều trị. Phiếu tác dụng phụ cũng ghi rõ đối tượng có thể tiếp tục tham gia nghiên cứu hay không.

3. Quá trình thực hiện và theo dõi đối tượng:

3.1 Bắt đầu nghiên cứu:

Nghiên cứu được bắt đầu sau khi hoàn tất việc huấn luyện cho các nghiên cứu viên. Hồ sơ của nghiên cứu cần phải hoàn chỉnh bao gồm cả những chấp thuận về mặt pháp lý của các cơ quan thẩm quyền và các tài liệu hướng dẫn cho nghiên cứu viên.

3.2. Những đối tượng bỏ cuộc

Các đối tượng có thể ngừng tham gia nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm và trong bất kỳ trường hợp nào có thể có nguy cơ cho đối tượng. Lý do quan trọng nhất gây bỏ cuộc được ghi lại tại Phiếu chấm dứt nghiên cứu.

Đối tượng luôn luôn được phép ngừng tham gia nghiên cứu khi gặp bất kỳ tình huống nào dưới đây:

3.2.1. Lý do liên quan đến đối tượng:

- Không muốn tiếp tục tham gia.
- Dùng thuốc thuộc tiêu chuẩn loại trừ.

- Không tuân thủ đầy đủ các bước trong đề cương nghiên cứu.
- Xuất hiện các tác dụng phụ nặng, kéo dài khiến cho đối tượng không thể tiếp tục tham gia.

3.2.2 Những lý do hành chính:

- Dữ liệu quan trọng bị thiếu và không thể phục hồi.
- Vi phạm đề cương nghiên cứu, ví dụ tiêu chuẩn chọn bệnh không đúng, dùng thuốc khác hoặc điều trị khác gây tác động lên thuốc nghiên cứu, sử dụng sai liều thuốc...

3.3. Thay thế các đối tượng bỏ cuộc

Chỉ những đối tượng bỏ cuộc trong thời gian lựa chọn đối tượng mới được thay thế. Những đối tượng đã sử dụng EVRA sẽ không được thay thế.

3.4. Chấm dứt nghiên cứu lâm sàng:

* Chấm dứt sớm:

- Tác dụng nguy hiểm liên quan đến thuốc, khi mà tỷ suất nguy cơ/lợi ích là không thể chấp nhận được.
- Những vấn đề liên quan tới thủ tục, ví dụ tốc độ thu nhận quá chậm hoặc số trường hợp bỏ cuộc vì lý do hành chính quá cao.

* Chấm dứt khi nghiên cứu được hoàn tất:

Mỗi đối tượng hoàn tất nghiên cứu hoặc rút khỏi nghiên cứu phải được điền vào Phiếu kết thúc nghiên cứu.

3.5. Theo dõi thu thập số liệu

Việc theo dõi thu thập số liệu để đảm bảo tính khoa học, chính xác chất lượng của số liệu, sự an toàn cho đối tượng, các quy định pháp chế và theo đúng hướng dẫn của Hội đồng Khoa học - Bộ Y Tế

3.6. Xử lý số liệu và báo cáo:

Vụ Sức khỏe Sinh sản - Bộ Y Tế sẽ chịu trách nhiệm về phân tích số liệu và báo cáo kết quả.

Tỷ lệ các chỉ số nghiên cứu tìm được sẽ được kết luận trong số phụ nữ nghiên cứu và với những phương pháp hiệu chỉnh cần thiết và thống kê ngoại suy để có thể so sánh với các biện pháp tránh thai khác .

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Epiinfo và stata

3.7. Y đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu lâm sàng được thực hiện phù hợp với ấn bản hiện hành của Tuyên bố Helsinki và phải được thông qua hội đồng y đức của Bộ Y tế, tôn trọng sự đồng ý tham gia và đảm bảo bí mật cho đối tượng tham gia nghiên cứu.

Địa điểm nghiên cứu, phương tiện làm việc, phòng xét nghiệm, tất cả số liệu và tài liệu phải sẵn sàng để được các cơ quan chức năng thanh tra khi cần thiết.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Thông tin chung và kết quả xét nghiệm

1.1 Thông tin chung

Bảng 1: Tuổi, nghề nghiệp, trình độ văn hóa của đối tượng nghiên cứu

		PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)
Tuổi trung bình		32.1 ± 3.3	30.6 ± 4.4	31.5 ± 4.6
	18-25	0%	12,0%	14,0%
	26-35	84,0%	74,0%	64,0%
	>35	16,0%	14,0%	22,0%
Nghề nghiệp	Làm ruộng	2,0%	3,0%	47,3%
	Công nhân	2,0%	15,0%	1,3%
	Cán bộ	82,0%	60,0%	38,6%
	Khác	14,0%	22,0%	12,8%
Trình độ văn hóa	Cấp 1	0%	0%	6,0%
	Cấp 2	2,0%	3,0%	36,0%
	Cấp 3	12,0%	42,0%	25,3%
	ĐH/ CĐ	86,0%	55,0%	32,7%

Nhận xét:

Tuổi của đối tượng tham gia nghiên cứu phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tập trung chủ yếu trong độ tuổi từ 26-35 tuổi (70.7%). Kết quả này tương đương giữa các cơ sở nghiên cứu.

Trình độ văn hoá có sự khác biệt giữa TT CSSKSS Vĩnh Phúc với 2 bệnh viện ở Hà Nội. Đối tượng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội chủ yếu có trình độ đại học và cấp 3. Trong khi đó trình độ học vấn của các đối tượng tham gia nghiên cứu tại Vĩnh Phúc có tỷ lệ là tương đương nhau giữa cấp 2, 3 và đại học.

Trình độ văn hoá cũng ảnh hưởng đến việc phân cấp nghề nghiệp của các đối tượng tham gia nghiên cứu. Do có trình độ văn hoá chủ yếu là cấp 3 và đại học tại 2 bệnh viện ở Hà Nội nên nghề nghiệp chủ yếu là cán bộ. Riêng ở Vĩnh Phúc số đối tượng làm nông nghiệp vẫn chiếm tỷ lệ lớn nhất (47,3%) tiếp đến là cán bộ (38,6%)

Bảng 2: Chiều cao, cân nặng, huyết áp của đối tượng nghiên cứu

	PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Chiều cao trung bình	156,3 ± 4,1	156,4 ± 3,9	154,8 ± 4,5	155,6 ± 4,3
Cân nặng trung bình	49,9 ± 4,2	51,0 ± 4,7	47,6 ± 4,3	49,1 ± 4,6
BMI (Body Mass Index)	20,5 ± 1,8	20,9 ± 1,9	19,9 ± 1,6	20,3 ± 1,7
HA tối đa	108,0 ± 6,4	104,7 ± 5,6	109,6 ± 6,2	107,6 ± 6,4
HA tối thiểu	69,0 ± 5,8	64,3 ± 5,2	69,6 ± 4,9	67,7 ± 5,7
Nhịp tim				

Nhận xét:

Không có sự khác biệt nhiều về chiều cao, cân nặng, huyết áp trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu tại 3 địa điểm. Chiều cao trung bình từ 155,6 cm. Cân nặng trung bình là 49 kg. Huyết áp trung bình là 107/66 mmHg.

1.2 Tiền sử sản khoa của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: Số con và số lần hút thai trung bình của đối tượng nghiên cứu

		PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Số con	0 con	2,0%	5,0%	0%	2,0%
	1 - 2 con	98,0%	93,0%	86,7%	90,7%
	3 - 4 con	0%	2,0%	13,3%	7,3%
Số lần hút thai TB	0 lần	26,0%	14,0%	38,7%	28,3%
	1 — 2 lần	54,0%	72,0%	51,3%	58,7%
	3 - 4 lần	20,0%	12,0%	8,0%	11,3%
	> 4 lần	0%	2,0%	2,0%	1,7%

Nhận xét:

Số con của các đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu từ 1 — 2 con. Tỷ lệ có con thứ 3 trở lên tại viện PSTW không có và PSHN là rất thấp còn tại Vĩnh Phúc, tỷ lệ này là 13,3%.

Tỷ lệ nạo hút thai ở các đối tượng tham gia nghiên cứu là khá cao. Có đến 71,7% số phụ nữ tham gia nghiên cứu có nạo hút thai, chủ yếu là hút thai từ 1- 2 lần (58,7%); trên 3 lần chiếm 13%. Kết quả này phần nào phản ánh thực trạng nạo hút

thai tại Việt Nam nói chung và của khu vực đồng bằng sông Hồng nói riêng. Theo thống kê của Vụ Sức khỏe sinh sản — Bộ Y tế, tỷ lệ nạo hút thai so với số đẻ chung toàn quốc năm 2006 là 34,7%, của đồng bằng sông Hồng là 50,6% [10]. Như vậy, đa dạng hoá các loại biện pháp tránh thai, đồng thời tuyên truyền hướng dẫn cho các đối tượng trong độ tuổi sinh sản biết và sử dụng các biện pháp tránh thai là cần thiết nhằm giảm tỷ lệ có thai ngoài ý muốn.

Bảng 4: Các biện pháp tránh thai đối tượng đã áp dụng

	PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Không sử dụng	16,0%	12,0%	10,0%	11,7%
IUD	4,0%	12,0%	10,7%	10,0%
Thuốc tiêm	2,0%	1,0%	0,7%	1,0%
Bao cao su	26,0%	43,0%	20,0%	28,7%
Thuốc cấy	2,0%	0%	0%	0,3%
Thuốc uống	36,0%	26,0%	58,7%	44,0%
Tự nhiên	14,0%	6,0%	0%	4,3%

Nhận xét:

Đang dần dần có sự thay đổi đáng kể về hình thức sử dụng các biện pháp tránh thai ở phụ nữ Việt Nam. Nếu trước kia đa số phụ nữ sử dụng biện pháp đặt dụng cụ tử cung thì bây giờ tỷ lệ dùng các loại thuốc uống tránh thai và bao cao su đã dần tăng lên, chiếm tỷ lệ chủ yếu trong các loại biện pháp tránh thai được sử dụng tại Việt Nam. Điều này có thể được giải thích bởi bao cao su và thuốc uống tránh thai được sử dụng dễ dàng và chủ động hơn so với dụng cụ tử cung. Đồng thời bao cao su và thuốc viên tránh thai là 2 biện pháp được tuyên truyền sử dụng rộng rãi trong cộng đồng. Tỷ lệ phụ nữ sử dụng thuốc cấy và thuốc tiêm là rất thấp <1% và chủ yếu mới chỉ được sử dụng trong các nghiên cứu tại cộng đồng chứ chưa được phổ biến rộng. Đa dạng hoá các loại biện pháp tránh thai là một nhu cầu cần thiết để phụ nữ có nhiều sự lựa chọn hơn, phù hợp hơn với từng người, từng hoàn cảnh và từng điều kiện.

Bảng 5: Tiên sử kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu

		PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Số ngày trung bình của chu kỳ		29,6 ± 2,3	30,2 ± 1,9	29,6 ± 1,7	29,8 ± 1,9
Số ngày có kinh nguyệt TB		4,3 ± 0,9	4,0 ± 1,0	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,8
Lượng máu kinh	ít	16,0%	12,0%	0%	6,7%
	Trung bình	70,0%	80,0%	98,0%	87,3%
	Nhiều	14,0%	8,0%	2,0%	6,0%

Nhận xét:

Chu kỳ kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu ở cả 3 bệnh viện là tương đồng với nhau, dao động trong khoảng từ 28 — 31 ngày.

Số ngày có kinh nguyệt trung bình là từ 3 — 4 ngày và chủ yếu đối tượng có lượng kinh trung bình (dùng 3-4 băng vệ sinh 1 ngày) (87,3%). Tỷ lệ đối tượng ra lượng máu kinh nhiều trên trung bình ở 3 cơ sở nghiên cứu là 6%, riêng ở bệnh viện phụ sản trung ương lên tới 14%.

1.3 Các triệu chứng đối tượng gặp trước nghiên cứu

Bảng 6: Các triệu chứng đối tượng nghiên cứu có trước khi sử dụng EVRA

	PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Buồn nôn	2%	1%	0,7%	1.0%
Nhức đầu	0%	2%	1.3 %	1.3%
Chóng mặt	2%	1%	0%	0.6%
Trầm cảm	0%	0%	0%	0%
Căng ngực	0%	2%	0%	0.6%
Đau bụng kinh	2%	1%	0%	0.6%
Ra máu giữa kỳ	0%	0%	0%	0%

Nhận xét:

Các triệu chứng mà các đối tượng có trước khi sử dụng miếng dán là buồn nôn, nhức đầu, căng ngực và đau bụng kinh. Nhưng tỷ lệ các đối tượng có những triệu chứng này là rất thấp. Liệu tỷ lệ các đối tượng tham gia nghiên cứu có các triệu chứng

này sẽ tăng lên hay giảm đi sau khi dùng thuốc sẽ được phân tích rõ ràng hơn ở phần tiếp theo của nghiên cứu này.

1.4 Kết quả xét nghiệm trước và sau nghiên cứu

1.4.1 Phấn đồ âm đạo

Bảng 7: Kết quả xét nghiệm phấn đồ âm đạo

		PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
PAP Smear	Độ I	48%	86%	78,7%	76%
	Độ II	52%	14%	21,3%	24%
	Độ III	0%	0%	%	%

Nhận xét:

PAP Smear: Là phấn đồ tế bào cổ tử cung để loại trừ những trường hợp có ung thư cổ tử cung.

Tiến hành xét nghiệm trên 300 đối tượng với kết quả: 228 đối tượng (76%) có PAP độ I, 72 đối tượng (24%) có PAP độ II và không có đối tượng nào (0%) có PAP độ III. Như vậy không có đối tượng nào có nguy cơ về ung thư cổ tử cung trước khi tiến hành nghiên cứu.

1.4.2 Hemoglobin

Bảng 8: Kết quả xét nghiệm hemoglobin

Hemoglobin (g/l)	Trung bình	12,2 ± 1,1	12,1 ± 0,6	11,9 ± 0,7	12,05± 0,7
	Thấp nhất	9,9	10,4	10	9,9
	Cao nhất	15,7	13	13,6	15,7

Nhận xét:

Bảng số liệu trên cho thấy tỉ lệ đối tượng có hemoglobin trong giới hạn bình thường là (12.05 g/l) tỉ lệ đối tượng có hemoglobin thấp (9.9 g/l) tỷ lệ cao nhất là (15.7g/l)

Bảng 9: Kết quả xét nghiệm men gan SGOT, SGPT trước khi sử dụng và sau 6 chu kỳ dùng EVRA

SGOT (trước nghiên cứu)	Trung bình	20,8 ± 6,4	18,9 ± 4,9	19,5 ± 4,8	19,3 ± 4,8
	Thấp nhất	12	10,4	10	10
	Cao nhất	39	32,2	37	39
SGOT (sau 6 tháng)	Trung bình	20,7 ± 5,9	19 ± 4,8	19,9 ± 4,7	19,8±4,7
	Thấp nhất	10	10	14	10
	cao nhất	39	32,5	43	43
SGPT (trước nghiên cứu)	Trung bình	17,7 ± 6,1	17,8 ± 6,6	20,7 ± 6,2	19,5 ± 6,5
	Thấp nhất	5	4,7	6	4.7
	Cao nhất	31	35,2	58	58
SGPT (sau 6 tháng)	Trung bình	18 ± 5,5	17,8 ± 6,2	19,3 ± 3,8	17,6 ± 4,6
	Thấp nhất	6	4,8	10	6
	Cao nhất	31	33	34	34

Nhận xét:

Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới chức năng gan, tiến hành xét nghiệm men gan cho các đối tượng nghiên cứu trước khi dùng EVRA và sau 6 chu kỳ sử dụng. Sử dụng Test t với số mẫu lớn so sánh kết quả xét nghiệm men gan trước và sau thử nghiệm, kết quả cho thấy:

So sánh SGOT trước và sau thử nghiệm có $t=-1,071$ ($<1,96$), chỉ số $p=0,285$ ($>0,05$). Như vậy sự khác biệt giữa kết quả SGOT trước và sau thử nghiệm không có ý nghĩa thống kê.

Tương tự, so sánh SGPT trước và sau thử nghiệm có $p=0,05$. Sự khác biệt giữa kết quả SGPT trước và sau thử nghiệm nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Qua đây có thể kết luận được rằng sau 6 tháng dùng EVRA không thấy có sự thay đổi về chỉ số men gan.

2. Tình hình sử dụng miếng dán, hiệu quả tránh thai và kiểm soát chu kỳ kinh của đối tượng nghiên cứu:

2.1 Tình hình sử dụng miếng dán tránh thai của đối tượng nghiên cứu

Bảng 10: Tỷ lệ bong và thay miếng dán của đối tượng qua từng chu kỳ

		Tháng 1	Tháng 2	Tháng 3	Tháng 4	Tháng 5	Tháng 6
Bong mép (miếng)	Vĩnh Phúc	0	0	0	0	0	0
	PSHN	2	0	0	0	0	0
	PSTW	1	0	0	0	0	0
Bong hoàn toàn (miếng)	Vĩnh Phúc	0	0	0	0	0	0
	PSHN	0	0	0	0	0	0
	PSTW	0	0	1	0	0	0
Thay thế (miếng)	Vĩnh Phúc	0	0	0	0	0	0
	PSHN	1	0	0	0	0	0
	PSTW	1	0	1	0	0	0
Thay muộn >2 ngày (miếng)	Vĩnh Phúc	0	0	0	0	0	0
	PSHN	0	0	0	0	0	0
	PSTW	0	0	0	0	0	0
Quên thay tuần 4 (miếng)	Vĩnh Phúc	0	0	0	0	0	0
	PSHN	0	0	0	0	0	0
	PSTW	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều thực hiện khá nghiêm túc quá trình nghiên cứu nên không có trường hợp nào thay miếng dán EVRA muộn quá 2 ngày và không có trường hợp nào quên thay trong tuần thứ 4.

Từ bảng số liệu trên cho thấy, tỷ lệ bong và thay miếng dán là rất thấp, bong mép chỉ có 3 miếng ở 3 đối tượng (0,056%), bong hoàn toàn 1 miếng ở 1 đối tượng (0,019%) và có 2 miếng dán phải thay thế (0,038%) (một miếng dán bị bong mép nhưng dán lại được). Điều này cho thấy, mặc dù Việt Nam là nước nhiệt đới, có độ ẩm cao, mùa hè nóng nực, nhiều mồ hôi nhưng miếng dán tránh thai qua da EVRA vẫn thích nghi và bền vững. Nghiên cứu của các tác giả Zacur H và cộng sự tại 184 trung tâm trên 3349 phụ nữ khoẻ mạnh với tổng số 70.552 miếng dán cho thấy chỉ có 4,7%

miếng dán được thay thế trong đó: 1,8% do bong hoàn toàn, 2,9% do bong một phần. Trong điều kiện môi trường nóng ẩm số miếng dán bị bong hoàn toàn và bong một phần là 1,7% và 2,6%. Trong điều kiện hoạt động thể lực chỉ có 1,1% miếng dán bị bong [1].

Các kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện ở các nước châu Á, bao gồm Thái Lan, Đài Loan, Philippin, Malaysia và Australia trong các điều kiện khí hậu và điều kiện sử dụng khác nhau. Qua đó đã được chứng minh EVRA chịu được nhiệt độ, độ ẩm, trong điều kiện hoạt động thể lực ra nhiều mồ hôi, trong các điều kiện khí hậu khác nhau ở các vùng.

Như vậy miếng dán tránh thai qua da EVRA có thể giải quyết vấn đề lo ngại về tác động của khí hậu lên tỉ lệ bong của miếng dán tránh thai đồng thời mở ra cơ hội đa dạng hoá các biện pháp tránh thai tại Việt Nam.

2.2 Hiệu quả tránh thai:

Nghiên cứu được thực hiện trên 300 phụ nữ tại 2 bệnh viện ở Hà Nội và trung tâm CSSKSS Vĩnh Phúc dùng miếng dán tránh thai qua da EVRA trong 6 chu kỳ. Có 1 trường hợp có thai mã số nghiên cứu là 2100 ở Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Đối tượng phát hiện có thai ở chu kỳ thứ 3 sau 2 chu kỳ dùng bình thường, không phỏng vấn được đối tượng nên không xác định được đối tượng có tuân thủ đúng hay không. Vị trí dán ở bụng nên miếng dán hơi nhăn. Chỉ số thất bại Pearl Index (Chỉ số Pearl = số có thai/100 phụ nữ - năm sử dụng) trong nghiên cứu này là 0,73.

Bảng 11 so sánh hiệu quả tránh thai của miếng dán tránh thai qua da EVRA trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả Smallwood et al [3]; Hedol et al [4]; Audet et al [5] cho thấy tỷ lệ thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương và thấp hơn. Điều này cho thấy miếng dán tránh thai qua da EVRA có hiệu quả tránh thai cao tại các nước trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng.

Bảng 11: So sánh hiệu quả tránh thai

Nghiên cứu	Chu kỳ	Số phụ nữ có thai	Pearl Index
Trần Thị Phương Mai	1776	1	0,73
Smallwood et al	10994	6	0,71
Hedol et al	5921	4	0,88
Audet et al	5240	5	1,24

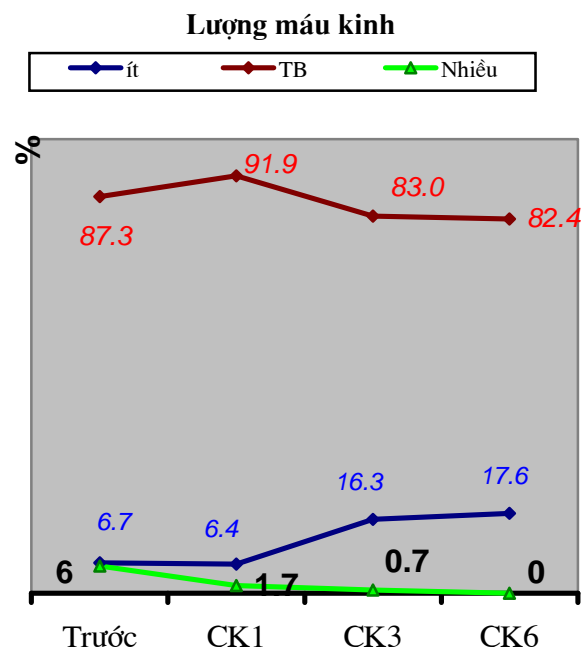
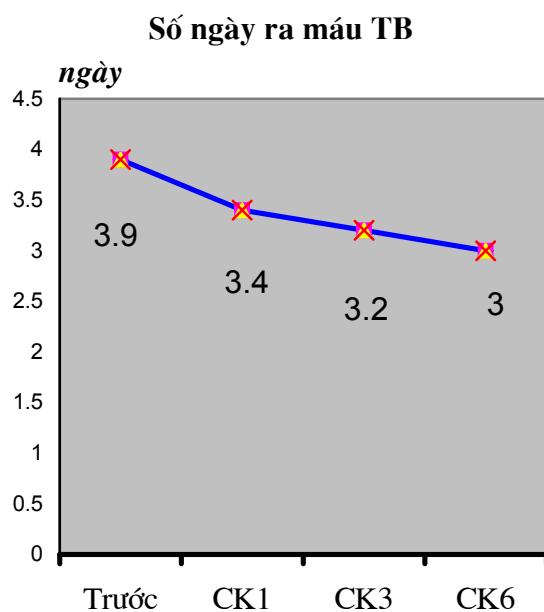
Khi so sánh hiệu quả tránh thai của miếng dán tránh thai qua da EVRA với các biện pháp tránh thai khác chúng tôi cũng nhận thấy miếng dán tránh thai qua da EVRA có hiệu quả tránh thai tương đương và cao hơn. Nghiên cứu so sánh tác dụng của miếng dán tránh thai qua da và thuốc viên tránh thai của David F và đồng nghiệp trên 1417 phụ nữ có khả năng sinh đẻ. Đây là một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên, được thực hiện từ năm 1997-1999 tại 45 trung tâm y tế tại Hoa Kỳ và Canada. Kết quả cho thấy tỷ lệ thất bại chung và tỷ lệ thất bại đặc trưng của miếng dán tránh thai qua da EVRA (1,24 và 0,99) là thấp hơn so với thuốc viên tránh thai (2,18 và 1,25). [2]

2.3 Kiểm soát chu kỳ kinh

Bảng 12: Tính chất kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu trong quá trình sử dụng miếng dán tránh thai

		PSTW	PSHN	Vĩnh Phúc	TB 3 BV	
Chu kỳ 1	Có KN	50	100	149	299	
	Không có KN	0	0	0	0	
	Số ngày có kinh nguyệt TB	3,8 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,6	
	Lượng máu TB	ít	6%	2%	9,4%	6,4%
		TB	88%	96%	90,6%	91,9%
Nhiều		6%	2%	0%	1,7%	
Chu kỳ 2	Có KN	50	100	147 ^{2*}	297	
	Không có KN	0	0	0	0	
	Số ngày có kinh nguyệt TB	3,7 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,4 ± 0,6	
	Lượng máu TB	ít	6%	3%	13,6%	8,8%
		TB	90%	96%	86,4%	90,2%
Nhiều		4%	1%	0%	1%	
Chu kỳ 3	Có KN	49 ^{4*}	99 ^{3*}	146	295	

kỳ 3	Không có KN		0	0	3	3
	Số ngày có kinh nguyệt TB		$3,3 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,6$
	Lượng máu TB	ít	2%	3%	30,1%	16,3%
		TB	93,9%	97%	69,9%	83%
Nhiều		4,1%			0,7%	
Chu kỳ 4	Có KN		49	99	144	292
kỳ 4	Không có KN		0	0	0	0
	Số ngày có kinh nguyệt TB		$3,2 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,5$	$3 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,5$
	Lượng máu TB	ít	2%	4%	29,9%	16,4%
		TB	95,9%	94,9%	70,1%	82,9%
Nhiều		2%	1%		0,7%	
Chu kỳ 5	Có KN		49	99	146	294
kỳ 5	Không có KN		0	0	0	0
	Số ngày có kinh nguyệt TB		$3,1 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,6$	$3 \pm 0,5$
	Lượng máu TB	ít	2%	4%	32,9%	18%
		TB	98%	96%	67,1%	82%
Nhiều					0%	
Chu kỳ 6	Có KN		49	99	147	295
kỳ 6	Không có KN		0	0	0	0
	Số ngày có kinh nguyệt TB		$3 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,6$	$3 \pm 0,5$
	Lượng máu TB	ít	2%	5,1%	31,3%	17,6%
		TB	98%	94,9%	68,7%	82,4%
Nhiều					0%	



Nhận xét:

Tác dụng làm cho kinh nguyệt trở nên đều đặn của miếng dán tránh thai đã được công nhận. Đây là một trong những ưu điểm nổi bật, góp phần làm tăng sự chấp nhận của người dùng. Miếng dán tránh thai qua da EVRA đã được chứng minh có độ an toàn cao, tính dung nạp tốt và rất phù hợp cho những trường hợp rối loạn kinh nguyệt qua các thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện ở nhiều nước.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi cũng nhận ngay từ chu kỳ đầu tiên sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA đã có 100% phụ nữ có kinh nguyệt và tỷ lệ này là 98,98% trong chu kỳ thứ 3 và là 100% trong chu kỳ thứ 6. Nếu so sánh kết quả này với thuốc viên tránh thai Gracial (chu kỳ 1: 93,5%, chu kỳ 3 và chu kỳ 6: 100%) [10] hay các thuốc NOVINETTE, LYNDINETTE, REGULON (chu kỳ 1: 90,3%, chu kỳ 3: 95,7% và chu kỳ 6: 100%) [9] thì tỷ lệ số phụ nữ có kinh nguyệt đều đặn hàng tháng là tương đương.

Từ bảng số liệu và biểu đồ cho thấy số ngày có kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu giảm dần đến mức ổn định (3 ngày) trong quá trình dùng miếng dán tránh thai qua da EVRA. Lượng máu kinh trung bình của các đối tượng cũng dần trở nên ổn định với mức độ trung bình và ít. Tỷ lệ đối tượng có lượng máu kinh nhiều từ 6% trước khi sử dụng còn 0% sau 6 chu kỳ sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA.

Như vậy miếng dán tránh thai qua da có hiệu quả cao trong kiểm soát và điều hoà chu kỳ kinh nguyệt.

Bảng 13: Tỷ lệ phụ nữ sử dụng mảnh dán EVRA bị ra máu giữa kỳ

	Số người	Chu kỳ	Số ngày	Lượng
Vĩnh Phúc (6)	1	1	4	ít
	1	1	5	ít
	1	1	7	ít
	1	2	10	ít
	1	2	7	ít
	1	3	4	ít
PSHN (3)	1	1	2	ít
	1	1	3	ít
	1	1	5	ít
Tổng số	9 đối tượng			

Nhận xét:

Có 6 đối tượng tham gia nghiên cứu ra máu giữa kỳ ở chu kỳ 1 (2%), 3 đối tượng ở chu kỳ 2 và 3 (1,02%). Không có ai ra máu giữa kỳ ở các chu kỳ tiếp theo của nghiên cứu. Khi phỏng vấn sâu, các đối tượng ra máu giữa kỳ có lượng máu kinh ra rất ít, chỉ thấm giọt và thời gian từ 2 - 5 ngày, chỉ có 1 trường hợp ở Vĩnh Phúc thời gian ra máu giữa kỳ kéo dài tới 10 ngày với lượng rất ít kèm theo các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn nên đối tượng này đã ngừng sử dụng miếng dán EVRA. Các đối tượng ra máu giữa kỳ khi dùng miếng dán EVRA, được phỏng vấn về tiền sử kinh nguyệt cho thấy không có hiện tượng ra máu giữa kỳ trước khi sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA.

Nghiên cứu của Geoffrey H và cộng sự cũng cho kết quả tương tự [3] và miếng dán tránh thai qua da EVRA có tỷ lệ ra máu kinh giữa kỳ là thấp hơn so với các loại thuốc tránh thai có chứa hormon khác.

Bảng 14: So sánh tỷ lệ ra máu kinh giữa kỳ trong các nghiên cứu

Tác giả	Thuốc	CK 1 (%)	CK 3 (%)	CK 6 (%)
Geoffrey H	EVRA	3,7	3,7	2,5
TTPMai	EVRA	2,0	1,02	0
TTPMai	Gracial	5,2	1,2	0,8
Winkler	LNG/20mcg EE	27,3	15,7	10,8
Rekers	DSG/ 30mcg EE	22,5	12,2	9,2

3. Độ an toàn, tác dụng phụ, khả năng chấp nhận của miếng dán tránh thai:

3.1. Ảnh hưởng của miếng dán tránh thai EVRA lên cân nặng, huyết áp và nhịp tim

Bảng 15: Ảnh hưởng của thuốc lên cân nặng, huyết áp và nhịp tim

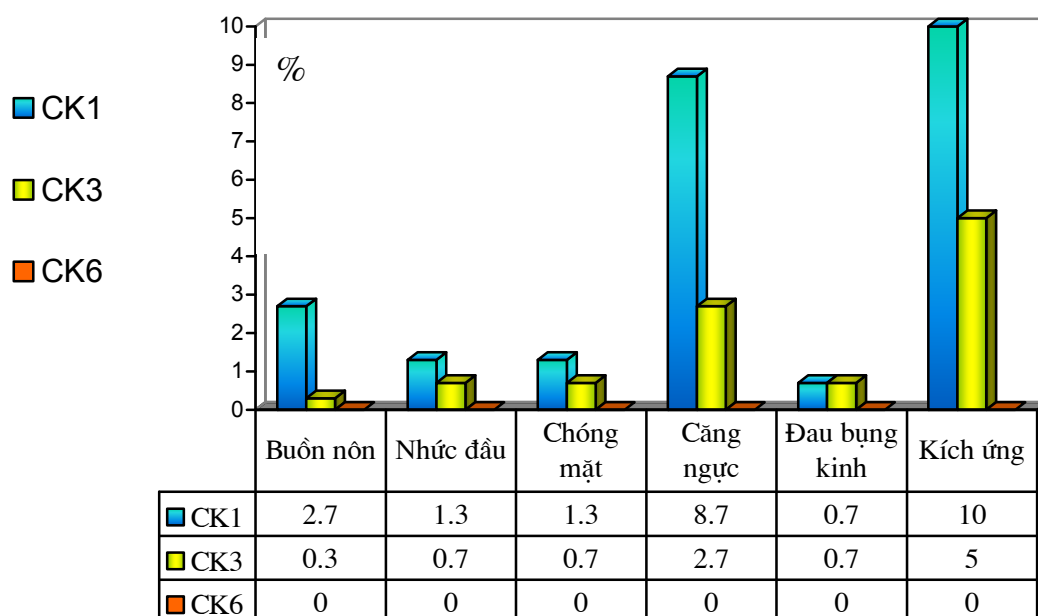
		PSTW (N= 50)	PSHN (N=100)	Vĩnh Phúc (N=150)	TB 3 BV (N=300)
Cân nặng	Chu kỳ 1	49,8 ± 4,0	51 ± 4,5	47,7 ± 4,2	49.1 ± 4.5
	Chu kỳ 2	49,8 ± 4,0	51,1 ± 4,5	47,8 ± 4,2	49.2 ± 4.5
	Chu kỳ 3	49,9 ± 4,1	51,1 ± 4,4	47,9 ± 4,2	49.3 ± 4.5
	Chu kỳ 4	49,8 ± 3,9	51,2 ± 4,3	48,1 ± 4,2	49,4 ± 4,4
	Chu kỳ 5	49,8 ± 3,9	51,2 ± 4,3	48,4 ± 4,7	49,5 ± 4,6
	Chu kỳ 6	49,8 ± 3,9	51,1 ± 4,3	48,2 ± 4,1	49,5 ± 4,3
Huyết áp tối đa	Chu kỳ 1	108,4 ± 5,5	105,3 ± 5,9	109,5 ± 6,1	107.8 ± 6.2
	Chu kỳ 2	108,4 ± 5,1	106,1 ± 6,0	109,4 ± 6,2	108.1 ± 6.1
	Chu kỳ 3	108,4 ± 5,1	106,1 ± 5,7	109,5 ± 5,8	108.1 ± 5.8
	Chu kỳ 4	108,4 ± 5,1	106,2 ± 5,1	109,6 ± 6,1	108.2 ± 5.8
	Chu kỳ 5	108,6 ± 5,0	106,1 ± 5,3	109,4 ± 6,1	108.1 ± 5.8
	Chu kỳ 6	108,8 ± 5,3	106,6 ± 5,6	109,3 ± 5,6	108.3 ± 5.6
Huyết áp tối thiểu	Chu kỳ 1	69 ± 5,4	65,4 ± 5,4	69,3 ± 4,7	67.9 ± 5.4
	Chu kỳ 2	69 ± 5,4	65,5 ± 5,4	69,2 ± 5,2	67.9 ± 5.5
	Chu kỳ 3	68,8 ± 5,3	65,9 ± 5,9	68,9 ± 5,1	67.9 ± 5.5
	Chu kỳ 4	68,9 ± 5,5	65,8 ± 5,7	69,2 ± 4,9	68 ± 5.5
	Chu kỳ 5	68,8 ± 5,3	65,8 ± 5,7	69,2 ± 4,6	67.9 ± 5.3
	Chu kỳ 6	68,9 ± 5,5	66,4 ± 5,6	69,2 ± 4,6	68.2 ± 5.2
Nhịp tim	Chu kỳ 1	77,3 ± 2,9	80 ± 2,9	77,8 ± 2,1	78,5 ± 2,8
	Chu kỳ 2	77,2 ± 3,1	80,3 ± 2,7	77,9 ± 2,1	78,6 ± 2,8
	Chu kỳ 3	77,3 ± 3,1	80,2 ± 2,4	77,9 ± 2,1	78,6 ± 2,6
	Chu kỳ 4	77,3 ± 2,9	80,5 ± 2,5	78,1 ± 2,1	78,8 ± 2,7
	Chu kỳ 5	77,4 ± 2,9	80,6 ± 2,5	78 ± 3,6	78,8 ± 3,4
	Chu kỳ 6	77,4 ± 2,9	80,5 ± 2,6	78,4 ± 1,9	78,9 ± 2,6

Nhận xét:

Nói chung nhịp tim, cân nặng và huyết áp thay đổi không đáng kể trong quá trình sử dụng miếng dán và so với trước khi sử dụng miếng dán. Trọng lượng cơ thể trung bình dao động nhẹ từ 49,1 kg ở chu kỳ 1, đến 49,3 kg ở chu kỳ 3 và 49,5 kg ở chu kỳ 6. Như vậy trong 6 chu kỳ dùng miếng dán tránh thai qua da EVRA, trọng lượng trung bình của đối tượng nghiên cứu tăng 0,4 kg. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Geoffrey H và cộng sự (tăng 1 pound = 0,4kg) [3].

Nhịp tim dao động từ 78,5 nhịp/phút - 78,9 nhịp/ phút. Huyết áp dao động trong khoảng 107,8/67,9 mmHg - 108,3/68,2 mmHg.

3.2. Các tác dụng phụ xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc



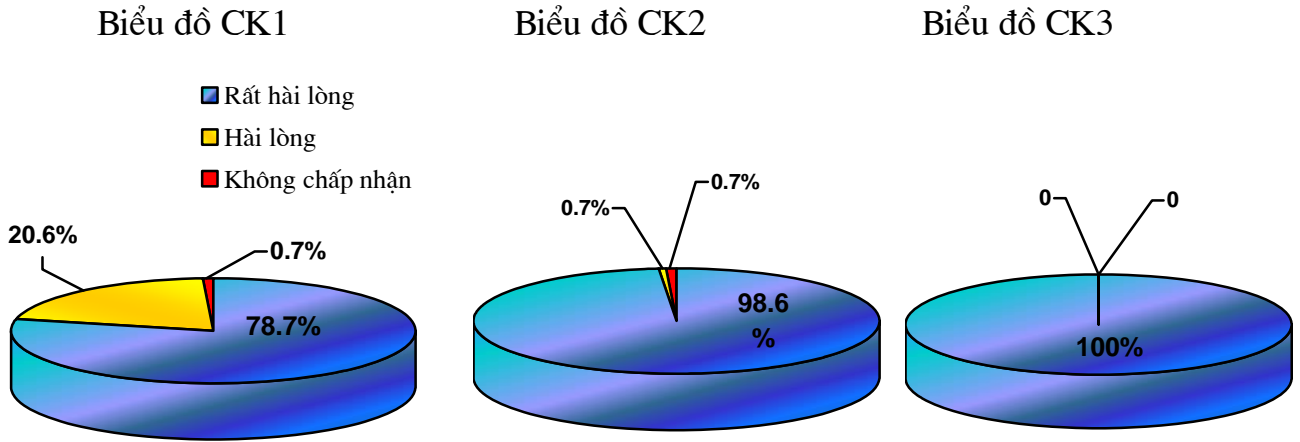
Nhận xét:

Trong nghiên cứu này các tác dụng phụ xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc là buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, căng ngực, đau bụng kinh và kích ứng da. Các triệu chứng này có tỷ lệ rất thấp ở các đối tượng trước khi sử dụng miếng dán. Căng ngực và kích ứng da là 2 triệu chứng có tỷ lệ cao, tiếp đến là buồn nôn, nhức đầu và chóng mặt. Các tác dụng phụ xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc là điều dễ nhận thấy và thường xuất hiện ở tất cả các thuốc tránh thai có chứa hormon.

Các triệu chứng xuất hiện trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Audet M và cộng sự (khó thở: 2,3%; đau đầu: 2,7; buồn nôn: 2,5%, đau bụng kinh: 1,6%) [5] và cao hơn so với nghiên cứu của Geoffrey H và cộng sự: kích ứng da 1,9%, buồn nôn 1,8%, rối loạn cảm xúc 1,5%, đau đầu 1,1% và căng ngực là 1,0% [3].

Điểm nổi bật và cũng là điểm chung giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác khi nghiên cứu về tác dụng phụ của miếng dán tránh thai qua da EVRA là các tác dụng phụ này xuất hiện chủ yếu ở chu kỳ đầu sử dụng EVRA giảm dần ở các chu kỳ sau và đến chu kỳ thứ 4 trở đi là mất hẳn.

3.3. Sự chấp nhận sử dụng miếng dán của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ CK1

Biểu đồ CK2

Biểu đồ CK3

Nhận xét:

Có 5 trường hợp bỏ cuộc (không chấp nhận biện pháp) trong 3 chu kỳ đầu của quá trình nghiên cứu. Trong đó có 2 trường hợp bỏ cuộc trong chu kỳ 1, 1 trường hợp bỏ cuộc trong chu kỳ 2 và 2 trường hợp bỏ cuộc trong chu kỳ 3.

1. Bệnh nhân có mã số 3023 - Phụ sản Trung Ương: Dùng EVRA trong 2 chu kỳ đầu bình thường, nhưng sang chu kỳ 3 có hiện tượng mỏi chân. Chúng tôi đã tư vấn cho đối tượng ngừng sử dụng vì nghi ngờ viêm tắc tĩnh mạch. Do một trong những tác dụng phụ của thuốc tránh thai chứa nội tiết có thể gặp là viêm tắc mạch.

Theo kết quả nghiên cứu của General Practic Research Database (GPRD) trên 1359 phụ nữ Anh từ năm 2003 cho thấy tỷ lệ tắc mạch do sử dụng miếng dán tránh thai gặp 15/100.000 trong khi đó sử dụng viên uống tránh thai kết hợp cao gấp đôi 30/100.000. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp một trường hợp nghi ngờ chưa có biểu hiện rõ. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên chưa đánh giá được tác dụng phụ này.

2. Bệnh nhân có mã số 2100 - Phụ sản Hà Nội: Trong 2 chu kỳ đầu dùng EVRA bình thường, chu kỳ 3 có thai nhưng không xác định được đối tượng có tuân thủ đúng phác đồ điều trị hay không. Vị trí dán tại bụng nên miếng dán bị nhăn. Do đó diện

tiếp xúc với miếng dán bị hạn chế nên có thể nồng độ hormon phóng thích vào máu không đủ để ức chế rụng trứng

3. Bệnh nhân có mã số 1028 - Vĩnh Phúc: Dùng EVRA chu kỳ đầu bình thường, sang chu kỳ 2 bị rong kinh 10 ngày với lượng máu kinh ít (thấm giọt) kèm theo triệu chứng nhức đầu, buồn nôn nên đã ngưng sử dụng.
4. Bệnh nhân có mã số 1030 - Vĩnh Phúc: Dán EVRA trong 2 ngày đầu có hiện tượng mồi mắt, đau đầu, buồn nôn nên đã ngưng sử dụng. Trong thời gian sử dụng miếng dán tránh thai EVRA, đối tượng đang học vi tính.
5. Bệnh nhân có mã số 1029 - Vĩnh Phúc: Sau 1 chu kỳ dùng EVRA đối tượng tăng 1,5kg, vì lý do thẩm mỹ nên đối tượng xin ngừng sử dụng miếng dán.

Mức độ chấp nhận sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA trong nghiên cứu tương đối cao. Điều này được thể hiện qua tỷ lệ rất hài lòng: 78,7%, hài lòng: 20,6% ở ngay chu kỳ 1. Đến chu kỳ 3 của nghiên cứu tỷ lệ này đã tăng lên 99,3% rất hài lòng và hài lòng. Đến chu kỳ 6, 100% đối tượng tham gia nghiên cứu cảm thấy rất hài lòng và muốn được tiếp tục sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA. Các nghiên cứu về miếng dán tránh thai qua da EVRA trên thế giới cũng cho thấy mức độ hài lòng và chấp nhận của biện pháp là rất cao. Điều này được thể hiện rõ nét qua sự ưa thích và lựa chọn miếng dán tránh thai qua da EVRA sau một thời gian sử dụng, mặc dù trước đó đã sử dụng các biện pháp tránh thai khác [6]. Bài báo cáo tổng hợp về miếng dán tránh thai EVRA ở Đà Loan đã so sánh về mức độ hài lòng của đối tượng nghiên cứu khi sử dụng miếng dán tránh thai qua da EVRA với các biện pháp tránh thai khác cho thấy.

Bảng 16: So sánh sự hài lòng của miếng dán tránh thai qua da EVRA với các biện pháp tránh thai khác [7]

	Rất hài lòng	P	Nguyên nhân
EVRA	33,3%	= 0,14	Thuốc uống phải sử dụng hàng ngày, các tác dụng phụ nhiều, phụ nữ luôn lo lắng về khả năng sẽ có thai khi quên uống thuốc
Thuốc uống	9,1%		
EVRA	55,0%	< 0,001	Bao cao su làm giảm khoái cảm khi giao hợp
Bao cao su	8,1%		

EVRA	22,7%	= 0,012	Tính vòng kinh làm phụ nữ luôn phải lo lắng về hiệu quả tránh thai
Tính vòng kinh	4,6%		

Để so sánh với các tác giả khác khi nghiên cứu trên 218 phụ nữ, cho thấy 90% phụ nữ đã rất hài lòng khi dùng EVRA và 94,8% cho rằng EVRA rất dễ sử dụng. [7]

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 300 đối tượng cho thấy

1. Hiệu quả tránh thai , tác dụng phụ, độ an toàn của miếng dán tránh thai qua da EVRA

- ❖ *Hiệu quả tránh thai:* miếng dán tránh thai EVRA đạt hiệu quả cao trong việc tránh thai với chỉ số Pear Index là 0,73.
- ❖ *Độ bám dính của miếng dán tránh thai qua da EVRA:* tỷ lệ bong và thay miếng dán là rất thấp: bong mép 0,056%, bong hoàn toàn 0,019% và thay thế 0,038%. Như vậy miếng dán tránh thai EVRA phù hợp trong điều kiện khí hậu, nhiệt độ, độ ẩm tại Việt Nam và các hoạt động của phụ nữ Việt Nam.
- ❖ *Kiểm soát chu kỳ kinh nguyệt:* Miếng dán tránh thai EVRA giúp cho chu kỳ trở nên đều đặn: 100% phụ nữ có kinh nguyệt ở ngay chu kỳ đầu sử dụng, 98,98% trong chu kỳ thứ 3 và là 100% trong chu kỳ thứ 6. Ngoài ra, số ngày có kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu giảm dần đến mức ổn định: số ngày thấy kinh là 3 ngày với lượng máu kinh ít và trung bình.
- ❖ *Ảnh hưởng lên cân nặng, huyết áp, nhịp tim:* cân nặng, huyết áp, nhịp tim thay đổi không đáng kể trong suốt thời gian nghiên cứu. .
- ❖ *Men gan:* không bị ảnh hưởng trong quá trình dùng miếng dán tránh thai. Do đó, khi sử dụng trong cộng đồng không cần thiết phải xét nghiệm men gan.
- ❖ *Tác dụng phụ*
 - Các tác dụng phụ xuất hiện trong nghiên cứu gồm: nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, kích ứng da, căng ngực trong những chu kỳ đầu sử dụng nhưng sau đó giảm dần ở các chu kỳ sau và mất hẳn sau 6 chu kỳ. Đây cũng là các tác dụng thường thấy ở những đối tượng sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon.
 - Tỷ lệ ra máu giữa kỳ kinh ở chu kỳ 1 là 2%, chu kỳ 3 là 1,02%. Không có trường hợp nào ra máu giữa kỳ ở chu kỳ 4, 5, 6.

2. Sự chấp nhận và lý do bỏ cuộc khi sử dụng miếng dán

- ❖ Sự chấp nhận sử dụng miếng dán là rất cao: trong đó 99,3% là rất hài lòng và hài lòng ở ngay chu kỳ đầu sử dụng, đến chu kỳ 4 trở đi 100% đối tượng rất hài lòng và mong muốn được sử dụng lâu dài miếng dán tránh thai qua da EVRA.
- ❖ Tỷ lệ bỏ cuộc rất thấp chỉ có 5 trường hợp, lý do bỏ cuộc là do một số yếu tố như có thai (1 trường hợp), rong kinh (1 trường hợp) đau đầu, buồn nôn (1 trường hợp), 1 trường hợp nghi ngờ viêm tắc tĩnh mạch và 1 trường hợp tăng cân

V. KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi có một vài khuyến nghị như sau:

1. Nên xem xét, cho phép nhập miếng dán tránh thai qua da EVRA vào Việt Nam nhằm tăng cường sự lựa chọn cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phù hợp với mục đích đa dạng hoá các biện pháp tránh thai tại Việt Nam
2. Nếu miếng dán được phép triển khai sử dụng cho phụ nữ Việt Nam, cần tiếp tục theo dõi và đánh giá hiệu quả tránh thai, mức độ chấp nhận biện pháp, tác dụng trên diện rộng để bổ sung thêm những dữ liệu cần thiết về miếng dán EVRA trên phụ nữ Việt Nam.
3. Tuyên truyền, phổ biến miếng dán tránh thai qua da EVRA nhằm tăng sự lựa chọn cho khách hàng trong việc áp dụng biện pháp tránh thai và góp phần thực hiện tốt chương trình giảm phát triển dân số quốc gia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zacur H, Hedon B, Mansour D, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW.(2002) *Intergrated summary of Ortho Evra/ Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and condition. Fertility and Sterility ; 77 (2 suppl 2): S32-5*
2. David F. Archer, Vanessa Cullins, George W. Creasy, Alan C. Fisher.(2003) *The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho EVRA) on contraceptive efficacy*
3. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW for the ORTHO EVRA/ EVRA 002 Study Group. (2001) *Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. Obstet Gynecol 2001, vol 98: 799-805.*
4. Hendon B, Helmerhorst FM, Cronje HS, et al (2000). *Comparison of efficacy, cycle control, compliance, and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. Int J Gynecol Obstet 2000; 70 (Suppl 1): 78.*
5. Audet M, Moreau M, Koltum W, Waldbaum AS, Sangold G, Fisher AC, et al for the ORTHO EVRA/ EVRA 004. Study Group.(2001) *Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. JAMA 2001; 285: 2347-54.*
6. Ronald T. Burkman, MD.(2003). *The trandermal contraceptive system. 2003; S49-S53.*
7. *Summary report on a 2-month trial of EVRA patch in Taiwan in 2004.*
8. http://en.wikipedia.org/wiki/combined_oral_contraceptive_pill

9. *Trần Thị Phương Mai và cộng sự (2005) Nghiên cứu tác dụng phụ, hiệu quả tránh thai, sự chấp nhận biện pháp của thuốc tránh thai NOVINETTE, LYNDINETTE, REGULON.*
10. *Trần Thị Phương Mai, Trần Thị Trung Chiến (2005) Nghiên cứu tác dụng phụ, hiệu quả tránh thai, sự chấp nhận biện pháp của thuốc tránh thai GRACIAL. Nghiên cứu y học quân sự số 5*