

ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของระดับ NT-proBNP แรกรับในการพยากรณ์การเสียชีวิต ในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ณัฐวรรณ อรัญญาวัฒน์ คณาวุฒิ ไบพฤกษ์ทอง
กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

Received: May 2, 2025

Revised: November 7, 2025

Accepted: November 10, 2025

บทคัดย่อ

งานวิจัยในอดีตแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับ NT-proBNP กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว และมีกำหนดค่าจุดตัดที่เหมาะสมของระดับ NT-proBNP สำหรับพยากรณ์การเสียชีวิตอย่างไรก็ตาม ค่าจุดตัดเหล่านั้นยังมีความแตกต่างกันในประชากรแต่ละเชื้อชาติ งานวิจัยแบบศูนย์เดียวนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NT-proBNP แรกรับกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังนี้ดำเนินการโดยบันทึกระดับ NT-proBNP แรกรับ และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกอื่นๆ จากเวชระเบียนของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจำนวน 88 ราย (เสียชีวิต 44 ราย, รอดชีวิต 44 ราย) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับ NT-proBNP ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (28,197 และ 2,648 pg/mL ตามลำดับ, $p=0.001$) และพบว่าระดับ NT-proBNP ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (adjusted OR 1.046 [ความเชื่อมั่นร้อยละ 95=1.016-1.077], $p=0.002$) และค่าจุดตัดที่เหมาะสมของระดับ NT-proBNP แรกรับสำหรับพยากรณ์การเสียชีวิตในโรงพยาบาลคือ 9,020 pg/mL (ความไวร้อยละ 81.8 ความจำเพาะร้อยละ 97.7 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 84.3 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 97.3) โดยมีความแม่นยำของการทดสอบร้อยละ 89.8 การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ NT-proBNP แรกรับมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และค่าจุดตัดของระดับ NT-proBNP แรกรับที่ระดับ 9,020 pg/mL เป็นค่าที่มีความน่าเชื่อถือ และมีประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ทั้งนี้ควรพิจารณาใช้ร่วมกับข้อมูลบ่งชี้ทางคลินิกอื่นๆ

คำสำคัญ: ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน; NT-proBNP; ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ; ค่าจุดตัด; พยากรณ์การเสียชีวิต

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

ณัฐวรรณ อรัญญาวัฒน์

กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

679 ถนนรามอินทรา แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

อีเมล: natthawat2542@hotmail.com

Optimal admission NT-proBNP cutoff value for predicting in-hospital mortality in patients with acute heart failure

Natthawat Aranyawat, Kanavut Baiphukthong

Department of Internal Medicine, Nopparat Rajathanee Hospital

Abstract

Previous research has demonstrated the relationship between NT-proBNP levels and mortality risk in heart failure patients, and optimal cutoff values have been established for mortality prediction. However, these cutoff values vary among different ethnic populations. This single-center study therefore aims to investigate the relationship between admission NT-proBNP levels and the risk of in-hospital mortality, and to determine the optimal cutoff value for predicting mortality among patients with acute heart failure at Nopparat Rajathanee Hospital. This retrospective study was conducted by recording admission NT-proBNP levels and other baseline clinical characteristics from medical records of 88 acute heart failure patients (44 deceased, 44 survived) admitted to Nopparat Rajathanee Hospital. The study results showed that the median NT-proBNP levels in patients who died were significantly higher than those who survived (28,197 and 2,648 pg/mL respectively, $p=0.001$), and found that elevated NT-proBNP levels were significantly associated with increased risk of mortality (adjusted OR 1.046 [95% CI: 1.016-1.077], $p=0.002$). The optimal cutoff value of admission NT-proBNP for predicting in-hospital mortality was 9,020 pg/mL (sensitivity 81.8%, specificity 97.7%, negative predictive value 84.3%, and positive predictive value 97.3%) with an overall test accuracy of 89.8%. This study demonstrates that admission NT-proBNP levels are significantly associated with in-hospital mortality risk, and the cutoff value of admission NT-proBNP at 9,020 pg/mL is a reliable and useful parameter for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute heart failure. However, it should be considered in conjunction with other clinical indicators.

Keywords: acute heart failure; NT-proBNP; biomarker; cutoff value; mortality prediction

Corresponding Author:

Natthawat Aranyawat

Department of Internal Medicine, Nopparat Rajathanee Hospital

679 Ramindra Road, Khanna Yao Sub-district, Khanna Yao District, Bangkok 10230, Thailand

E-mail: natthawat2542@hotmail.com

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นความท้าทายด้านสุขภาพระดับโลกที่ส่งผลกระทบต่อประชากรประมาณ 64 ล้านคนทั่วโลก^{1,2} ก่อให้เกิดภาระทางสังคมและเศรษฐกิจ เนื่องจากการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่บ่อยและยาวนาน ความพยายามในการลดภาระทางสังคมและเศรษฐกิจของโรคนี้ ได้กลายเป็นประเด็นสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก แม้ว่าอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวจะคงที่ แต่ความชุกกลับเพิ่มขึ้นเนื่องจากอายุขัยเฉลี่ยของประชากรโลกที่ยืนยาวขึ้น³⁻⁵

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด⁶⁻⁸ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางโครงสร้าง หรือการทำงาน เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ ลิ้นหัวใจ หรือเยื่อหุ้มหัวใจที่ไม่สามารถเพิ่มการไหลเวียนโลหิตได้อย่างเพียงพอ เมื่อร่างกายถูกกระตุ้นและต้องการการไหลเวียนที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดง เช่น ออกแรงหรือออกกำลังกายได้น้อยลง นอนราบไม่ได้ หายใจลำบากขณะพัก หายใจลำบากขณะนอนราบ หายใจหอบเหนื่อยหลังนอนหลับ บวมตามแขนขา และเสียงกรอบแกรบในปอด เป็นต้น โดยทั่วไปภาวะหัวใจล้มเหลวมักค่อยๆ พัฒนาขึ้นโดยผู้ป่วยจะมีอาการเล็กน้อย และคงที่เป็นระยะเวลานาน ในขณะที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก เมื่อโรคดำเนินไปผู้ป่วยจะมีอาการแย่ลงเป็นระยะ ซึ่งอาจพัฒนาไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในที่สุด

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure)⁹⁻¹¹ หมายถึง ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แสดงอาการอย่างรวดเร็ว อาจเป็นการแสดงอาการครั้งแรกในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลวมาก่อน หรืออาจเกิดจากการทรุดหนักลงของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเดิม ถือเป็นภาวะที่ร้ายแรงเฉียบพลัน และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตที่ต้องการการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนทันที การวินิจฉัยที่รวดเร็วและแม่นยำ ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงของการเสียชีวิตที่มี

ประสิทธิภาพเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาเพื่อช่วยชะลอการดำเนินโรค และลดโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย

การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวใช้เพียงข้อมูลอาการและอาการแสดงทางคลินิกเท่านั้น โดยไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ทั่วไป¹²⁻¹⁴ การส่งตรวจเพิ่มเติมเพียงเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยและแยกโรคอื่นเพื่อสืบหาสาเหตุที่แท้จริงของภาวะหัวใจล้มเหลว แต่อาการและอาการแสดงทางคลินิกเหล่านั้น เช่น ออกแรงหรือออกกำลังกายได้น้อยลง นอนราบไม่ได้ หายใจลำบากขณะพัก หายใจลำบากขณะนอนราบ หายใจหอบเหนื่อยหลังนอนหลับ บวมตามแขนขา และเสียงกรอบแกรบในปอด ไม่ได้เป็นอาการที่จำเพาะต่อภาวะหัวใจล้มเหลวเพียงอย่างเดียว แต่สามารถพบได้ในโรคหรือภาวะอื่นๆ ได้เช่นกัน แพทย์จึงใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) เป็นเครื่องมือสำคัญในการยืนยันการมีภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่มีการบ่งชี้ดังกล่าว^{15,16}

NT-proBNP เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ปล่อยออกมาจากหัวใจเพื่อตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันในหัวใจ โดยระดับ NT-proBNP จะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อหัวใจเกิดภาวะความเครียด หรือภาวะหัวใจล้มเหลว^{17,18} การตรวจวัดระดับ NT-proBNP นี้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการวินิจฉัย และบริหารจัดการเพื่อกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสม สมาคมโรคหัวใจอเมริกัน (American Heart Association) แนะนำให้วัดระดับ NT-proBNP เป็นเครื่องมือวินิจฉัยสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน^{19,20} และสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย (The Heart Association of Thailand) สนับสนุนให้ส่งตรวจระดับ NT-proBNP เพื่อช่วยวินิจฉัยยืนยันการมีภาวะหัวใจล้มเหลว หากข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ยังไม่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจน²¹ นอกจากนี้ ระดับ NT-proBNP ยังถูกใช้ในการประเมินและพยากรณ์ระดับความรุนแรงของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว โดยระดับที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น มีงานวิจัยในสเปนโดย Figal DAP, และคณะ²² แสดง

ให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่เสียชีวิตมีค่ามัธยฐานของระดับ NT-proBNP สูงกว่าในกลุ่มผู้ที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (10,071 และ 2,563 pg/mL ตามลำดับ, $p=0.009$) และกำหนดค่าตัดของระดับ NT-proBNP สำหรับการพยากรณ์การเสียชีวิตที่ระดับ 5,500 pg/mL (ความไวร้อยละ 100.0 ความจำเพาะร้อยละ 76.0 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 100.0 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 29.0) ขณะที่งานวิจัยในอดีตโดย Spoto S, และคณะ²³ ระบุค่าตัดที่สูงกว่าที่ระดับ 10,132 pg/mL (ความไวร้อยละ 58.8 ความจำเพาะร้อยละ 74.2 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 93.0 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 23.3) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบโดย Gaggin HK, และคณะ²⁴ แสดงให้เห็นว่าระดับ NT-proBNP ในคนสุขภาพดีชาวอเมริกันสูงกว่าชาวเวียดนาม (28.0 และ 16.0 pg/mL ตามลำดับ, $p=0.001$) บ่งชี้ถึงความเป็นไปได้ที่จะมีความแตกต่างกันของค่าตัดระดับ NT-proBNP ในการพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มประชากรแต่ละเชื้อชาติ และชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการศึกษาเพิ่มเติมในประชากรที่จำเพาะเจาะจงแต่ละเชื้อชาติ

งานวิจัยแบบศูนย์เดียวนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NT-proBNP แรกกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

วิธีการศึกษา

การเก็บข้อมูลและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (analytic study by retrospective data collection) ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยีโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี (ใบรับรองเลขที่ 19/2568) รวบรวมกลุ่มตัวอย่างจาก

เวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 - พ.ศ. 2568 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าคือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันต้องได้รับการตรวจและบันทึกค่าระดับ NT-proBNP ทันทีตั้งแต่แรกรับ และเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการตรวจและบันทึกค่าระดับ NT-proBNP ทันทีตั้งแต่แรกรับ หลังจากนั้นดำเนินการการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการจำนวน 88 ราย (เสียชีวิต 44 ราย รอดชีวิต 44 ราย) ด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (simple random sampling) ขนาดกลุ่มตัวอย่างถูกคำนวณโดยใช้วิธีศึกษานำร่อง (Pilot study) จากจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 20 ราย ($n=20$) ใช้โปรแกรม SPSS ทำการทดสอบ Mann-Whitney U for two independent groups ได้ค่า Z-value = -3.568 และคำนวณค่า effect size (r) = $\frac{|Z|}{\sqrt{N}} = \frac{|-3.568|}{\sqrt{20}} = 0.798$ จากนั้นใช้โปรแกรม G*Power คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยกำหนดค่า power ($1-\beta$) = 0.950, alpha Level (α) = 0.050 ได้ผลลัพธ์ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 88 ราย (เสียชีวิต 44 ราย รอดชีวิต 44 ราย)

ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลโดยการบันทึกระดับ NT-proBNP แรก ผลลัพธ์การรอดชีวิต (สิ้นสุด ณ วันที่ออกจากโรงพยาบาล) และบันทึกข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก ประกอบด้วย กลุ่มข้อมูลทางคลินิกแรกรับ (อายุ เพศ ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน) เหตุการณ์ระหว่างนอนโรงพยาบาล (ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ) กลุ่มโรคประจำตัว (โรคหัวใจขาดเลือด โรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว โรคลิ้นหัวใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง) กลุ่มอาการ (หอบเหนื่อยขณะพัก นอนราบไม่ได้ หอบเหนื่อยตอนกลางคืน) กลุ่มอาการแสดง (บวมตามแขนขา เสียกรอบเกรบในปอด)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก แสดงในรูปแบบ mean \pm standard deviation (SD), median with interquartile range (IQR) และ percentiles ใช้ Mann-Whitney U Test เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นข้อมูลชนิดต่อเนื่อง หรือข้อมูลเรียงลำดับ ได้แก่ อายุ ความดันโลหิต NT-proBNP level และ อัตราการเต้นของหัวใจ และใช้ Chi-square test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นข้อมูลชนิดเชิงกลุ่ม ได้แก่ เพศ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โรคหัวใจขาดเลือด โรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว โรคลิ้นหัวใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง อาการหอบเหนื่อยขณะพัก อาการนอนราบไม่ได้ อาการหอบเหนื่อยตอนกลางคืน อาการบวมตามแขนขา อาการเสี่ยงกรอบแกรบในปอด ใช้ univariate and multivariate logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิต ใช้ receiver operating characteristics (ROC) curve และ area under the curve (AUC) analysis ในการหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมของระดับ NT-proBNP เพื่อพยากรณ์การเสียชีวิต พร้อมทั้งคำนวณหาค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายผลลบ (negative prediction value) ค่าทำนายผลบวก (positive prediction value) และค่าความแม่นยำ (accuracy) พร้อมด้วยค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) ในแต่ละจุดตัด โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.050$ การวิเคราะห์ทั้งหมดดำเนินการโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics 29.0, MedCalc Version 20.115 และ Excel 2021 (Version 16.0)

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจำนวน 88 ราย มีอายุเฉลี่ย 65.8 ± 18.0 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 58 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่าระดับ NT-proBNP ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($28,197 [13,300-35,000]$ และ $2,648 [1,153-5,160]$ pg/mL ตามลำดับ, $p=0.001$) และยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในอีกหลายตัวแปร กลุ่มที่เสียชีวิตมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต (70.1 และ 61.6 ปี ตามลำดับ, $p=0.016$) และกลุ่มที่เสียชีวิตมีความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต (80.3 และ 99.8 mmHg ตามลำดับ, $p=0.012$) พบภาวะความดันโลหิตสูงในกลุ่มที่รอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิต (ร้อยละ 54.5 และ 27.3 ตามลำดับ, $p=0.009$) ภาวะหายใจล้มเหลวที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจพบในกลุ่มที่เสียชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 59.1 และ 4.5 ตามลำดับ, $p=0.001$) และพบโรคร่วมในกลุ่มที่เสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด (ร้อยละ 50 และ 15.9 ตามลำดับ, $p=0.001$), โรคไตเรื้อรัง (ร้อยละ 50 และ 18.2 ตามลำดับ, $p=0.002$) และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (ร้อยละ 72.7 และ 52.3 ตามลำดับ, $p=0.048$) และพบว่าอาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ หอบเหนื่อยขณะพัก (ร้อยละ 98.9), นอนราบไม่ได้ (ร้อยละ 87.5) และเสี่ยงกรอบแกรบในปอด (ร้อยละ 84.1) ดังแสดงในตารางที่ 1 (Table 1)

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients diagnosed with acute heart failure

Baseline clinical characteristics	All patients (n=88)	Surviving patients (n=44)	Non-surviving patients (n=44)	p-value*
Admission clinical data				
Age, years, mean±SD	65.8±18.0	61.6±17.1	70.1±18.0	0.016
Male sex	51 (58.0)	30 (68.2)	21 (47.7)	0.052
NT-proBNP, pg/mL, median (IQR)	5,933 (2,589-28,378)	2,648 (1,153-5,160)	28,197 (13,300-35,000)	0.001
MAP, mmHg, median (IQR)	90.3 (75.4-112.3)	99.8 (81.0-118.7)	80.3 (73.3-102.0)	0.012
High blood pressure (> 140/90 mmHg)	36 (40.9)	24 (54.5)	12 (27.3)	0.009
Low blood pressure (< 90/60 mmHg)	24 (27.3)	8 (18.2)	16 (36.4)	0.056
Heart rate, bpm, median (IQR)	101.0 (82.7-113.7)	100.0 (82.0-112.0)	102.5 (85.3-116.3)	0.468
Tachycardia	46 (52.3)	22 (50.0)	24 (54.5)	0.669
Atrial fibrillation	22 (25.0)	14 (31.8)	8 (18.2)	0.140
Acute coronary syndrome	18 (20.5)	7 (15.9)	11 (25.0)	0.290
During Hospitalization				
ARF requiring MV	28 (31.8)	2 (4.5)	26 (59.1)	0.001
Underlying disease				
Ischemic heart disease	29 (33.0)	7 (15.9)	22 (50.0)	0.001
Chronic kidney disease	30 (34.1)	8 (18.2)	22 (50.0)	0.002
Chronic heart failure	55 (62.5)	23 (52.3)	32 (72.7)	0.048
Atrial fibrillation	19 (21.6)	12 (27.3)	7 (15.9)	0.195
Valvular heart disease	8 (9.1)	3 (6.8)	5 (11.4)	0.458
Diabetes mellitus	40 (45.5)	16 (36.4)	24 (54.5)	0.087
Hypertension	63 (71.6)	28 (63.6)	35 (79.5)	0.098
Symptoms				
Dyspnea at rest	87 (98.9)	43 (97.7)	44 (100.0)	0.315
Orthopnea	77 (87.5)	40 (90.9)	37 (84.1)	0.334
Nocturnal paroxysmal dyspnea	46 (52.3)	26 (59.1)	20 (45.5)	0.200
Signs				
Edema	48 (54.5)	22 (50.0)	26 (59.1)	0.392
Lung crackles	74 (84.1)	35 (79.5)	39 (88.6)	0.244

Data are presented as n (%) unless otherwise specified; * = Comparing between surviving patients versus non-surviving patients; MAP = Mean Arterial Pressure; ARF requiring MV = Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation

วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวินามและพหุนามของตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิต

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวินาม (binary logistic regression analysis) เบื้องต้นพบ 6 ตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ (OR 1.028, $p=0.028$) NT-proBNP (OR 1.032, $p=0.001$) ความดันโลหิตสูง $>140/90$ mmHg (OR 0.313, $p=0.010$) ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (OR 30.333, $p=0.001$) โรคไตเรื้อรัง

(OR 4.500, $p=0.002$) และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (OR 2.435, $p=0.050$) เมื่อนำ 6 ตัวแปรมาทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม (multivariate logistic regression analysis) พบว่ามีเพียง NT-proBNP (adjusted OR 1.046, $p=0.002$) และภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (adjusted OR 265.978, $p=0.002$) เท่านั้นที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2 (Table 2)

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of variables influencing mortality

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	COR (95% CI)	<i>p</i> -value	AOR (95% CI)	<i>p</i> -value
Age	1.028 (1.003-1.054)	0.028*	0.958 (0.886-1.036)	0.283
Sex	2.347 (0.986-5.587)	0.054		
NT-proBNP	1.032 (1.015-1.049)	<0.001	1.046 (1.016-1.077)	0.002*
MAP	0.985 (0.968-1.002)	0.082		
High blood pressure	0.313 (0.128-0.761)	0.010*	0.772 (0.065-9.135)	0.837
Low blood pressure	2.571 (0.963-6.865)	0.059		
Heart rate	1.005 (0.987-1.023)	0.606		
Tachycardia	1.200 (0.519-2.773)	0.670		
Atrial fibrillation	0.417 (0.149-1.165)	0.095		
Acute coronary syndrome	1.762 (0.612-5.073)	0.294		
ARF requiring MV	30.333 (6.499-141.573)	<0.001	265.978 (8.416-8,406.380)	0.002*
Ischemic heart disease	2.280 (0.921-5.644)	0.075		
Chronic kidney disease	4.500 (1.710-11.841)	0.002*	0.192 (0.006-5.852)	0.344
Chronic heart failure	2.435 (1.001-5.922)	0.050*	0.839 (0.069-10.144)	0.890
Valvular heart disease	1.752 (0.392-7.829)	0.463		
Diabetes mellitus	2.100 (0.894-4.933)	0.089		
Hypertension	2.222 (0.854-5.780)	0.102		

* = Significant ($p<0.05$); COR = Crude Odds Ratio; AOR = Adjusted Odds Ratio; MAP = Mean Arterial Pressure; ARF requiring MV = Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation

**ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของระดับ NT-proBNP แกรับ
สำหรับการพยากรณ์การเสียชีวิตในโรงพยาบาล**

ผลการวิเคราะห์ ROC ของระดับ NT-proBNP ในการพยากรณ์การเสียชีวิต แสดง AUC ที่ 0.945 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95=0.875-0.982, $p=0.001$) ได้ค่าตัดที่เหมาะสมที่สุดที่ระดับ 9,020 pg/mL ดังแสดง

ในตารางที่ 3 และภาพประกอบที่ 1 (Table 3 and Figure 1) โดยมีความไวร้อยละ 81.8 ความจำเพาะร้อยละ 97.7 ค่าพยากรณ์ผลบวกร้อยละ 97.3 ค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 84.3 และความแม่นยำร้อยละ 89.8 ดังแสดงในตารางที่ 4 (Table 4)

Table 3 Receiver operating characteristic (ROC) analysis results

Parameter	Value
Area under ROC curve	0.945
95% Confidence interval	0.875 to 0.982
Cutoff value	>9,020
Sensitivity	81.80%
Specificity	97.70%
<i>p</i> -value	0.001

Table 4 Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy at various cutoff values

NT-proBNP	Sensitivity % [95%CI]	Specificity % [95%CI]	Positive predictive value % [95%CI]	Negative predictive value % [95%CI]	Accuracy %
>3,739	93.2 [85.7-106.0]	68.2 [54.4-81.9]	74.5 [63.0-86.1]	91.9 [81.1-107.0]	80.7
>5,589	84.1 [73.3-94.9]	79.5 [67.6-91.4]	80.4 [68.9-91.9]	83.3 [72.1-94.6]	81.8
>7,817	84.1 [73.3-94.9]	90.9 [82.4-99.4]	90.2 [81.2-99.3]	85.1 [74.9-95.3]	87.5
>9,020	81.8 [70.4-93.2]	97.7 [93.3-102.0]	97.3 [92.1-103.0]	84.3 [74.3-94.3]	89.8
>12,884	75.0 [62.2-84.8]	97.7 [93.3-102.0]	97.1 [91.3-103.0]	79.6 [68.9-90.4]	86.4
>26,253	54.5 [39.8-69.3]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	68.8 [57.4-80.1]	77.3
>30,095	40.9 [26.4-55.4]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	62.9 [51.5-74.2]	70.5

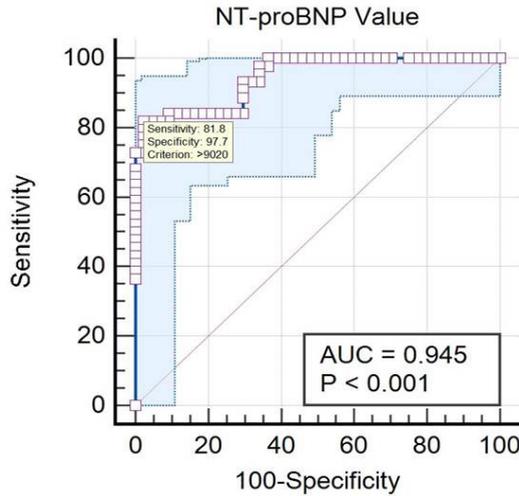


Figure 1 ROC curve of NT-proBNP for in-hospital mortality prediction

อภิปรายผล

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก บ่งชี้ว่าภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันพบได้บ่อยใน ผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ย 65.8 ± 18.0 ปี) ผู้ป่วยที่เสียชีวิต มีค่าความดันเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) ต่ำกว่าผู้รอดชีวิต (ค่ามัธยฐาน 99.8 และ 80.3 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ, $p=0.012$) บ่งชี้ถึง การทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่อ่อนแอลง และอาการหอบเหนื่อยขณะพัก (ร้อยละ 87) ภาวะหายใจลำบากเมื่อนอนราบ (ร้อยละ 77) เสี่ยงกรอกรบในปอด (ร้อยละ 74) พบได้บ่อยใน ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษานี้พบว่าค่ามัธยฐานของระดับ NT-proBNP ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต อย่างมีนัยสำคัญ (28,197 [13,300-35,000] และ 2,648 [1,153-5,160] pg/mL ตามลำดับ, $p=0.001$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยโดย Domingo et al.²² (10,071 [14,278] pg/mL และ 2,563 [4221] pg/mL ตามลำดับ, $p=0.009$) และสอดคล้องกับผลการ วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม ที่พบว่า NT-proBNP เป็นหนึ่งในปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิต ที่มีความสำคัญ (adjusted OR 1.046 [ความเชื่อมั่น

ร้อยละ 95=1.016-1.077], $p=0.002$) บ่งชี้ว่าระดับ NT-proBNP ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม นอกจากจะพบว่า NT-proBNP เป็นหนึ่งในปัจจัย พยากรณ์การเสียชีวิตที่มีความสำคัญแล้วยังพบว่า ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ สามารถเพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตมากกว่า 265 เท่า (adjusted OR 265.978 [ความเชื่อมั่นร้อยละ 95=8.416-8,406.380], $p=0.002$) บ่งชี้ว่าภาวะ แทรกซ้อนนี้มีอิทธิพลสูงมากต่อโอกาสการเสียชีวิต ซึ่ง สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 1 (Table 1) ที่พบว่าภาวะหัวใจ ล้มเหลวเฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ พบใน กลุ่มที่เสียชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 59.1 และ 4.5 ตามลำดับ, $p=0.001$) นอกจากนี้ ผลการ วิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าแม้ตัวแปรปัจจัยทางคลินิก หลายตัวแปรจะแสดงความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม แต่มีเพียง NT-proBNP และภาวะหายใจล้มเหลว เฉียบพลันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจเท่านั้นที่ยังคง สามารถทำนายได้อย่างเป็นอิสระในการวิเคราะห์แบบ

พหุนาม ซึ่งให้เห็นว่าปัจจัยทั้งสองนี้มีความสำคัญทางพยาธิสรีรวิทยาในการผลักดันอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยนี้มุ่งเน้นไปที่การหาค่าตัดของระดับ NT-proBNP ในการพยากรณ์การเสียชีวิต จำนวนกลุ่มตัวอย่างอาจจะน้อยเกินไปสำหรับการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม จึงอาจเป็นสาเหตุให้ตัวแปรหลายตัวแปรสูญเสียความสำคัญในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม ดังนั้น การวิเคราะห์ประเด็นนี้จึงสามารถบอกได้เพียงว่า NT-proBNP เป็นหนึ่งในตัวแปรสำคัญที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิตเท่านั้น ในส่วนปัจจัยร่วมอื่นๆ จำเป็นต้องทำการวิเคราะห์ในประเด็นนี้จากกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมต่อไปในอนาคต

การวิเคราะห์เพื่อกำหนดค่าจุดตัดของระดับ NT-proBNP แกรับ แสดงค่า AUC 0.945 บ่งชี้ถึงความสามารถที่ดีของค่าตัดระดับ NT-proBNP ในการแยกแยะระหว่างผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง โดยค่า AUC มีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงว่ามีความแม่นยำที่สูง และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ $95=0.875-0.982$ ($p=0.001$) บ่งชี้ว่าค่า AUC ที่แท้จริงมีความน่าเชื่อถือสูงและอยู่ในช่วงนี้ และได้ค่าจุดตัดระดับ NT-proBNP แกรับที่เหมาะสมสำหรับพยากรณ์

การเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่ระดับ 9,020 pg/mL ซึ่งเป็นจุดที่มีความสมดุลที่ดีที่สุดระหว่างความไว (ร้อยละ 81.8) และความจำเพาะ (ร้อยละ 97.7) การทดสอบมีความแม่นยำร้อยละ 89.8 ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ที่มีความแม่นยำสูง นอกจากนี้ ค่าพยากรณ์ผลบวก ร้อยละ 97.3 และค่าพยากรณ์ผลลบ ร้อยละ 84.3 บ่งชี้ว่าการทดสอบนี้มีความน่าเชื่อถือในการระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ค่าความไวที่ต่ำกว่าเล็กน้อย (ร้อยละ 81.8) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงอาจถูกมองข้าม ดังนั้น แพทย์จึงควรพิจารณาใช้ค่าตัดนี้ร่วมกับข้อมูลบ่งชี้ทางคลินิกอื่นๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการประเมินความรุนแรงของโรคที่น้อยเกินไป

เมื่อเปรียบเทียบกับผลการวิจัยในอดีต พบว่าค่าตัดของระดับ NT-proBNP ในงานวิจัยนี้มีค่าสูงกว่างานวิจัยในสเปนโดย Domingo et al.²² แต่ต่ำกว่างานวิจัยในอิตาลีโดย Silvia et al.²³ เล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 5 (Table 5) แสดงให้เห็นว่า ค่าตัดของระดับ NT-proBNP นี้มีความแตกต่างกันในกลุ่มประชากรแต่ละเชื้อชาติ ดังนั้น การประยุกต์ใช้ค่าตัดที่เจาะจงสำหรับแต่ละเชื้อชาติมีความสำคัญ และอาจเหมาะสมมากกว่า

Table 5 Comparing of optimal NT-proBNP cutoff values for mortality prediction (previous and present study)

Study	NT-proBNP cutoff value (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Domingo et al. ²²	5,500	100.0	76.0	29.0	100.0
Silvia et al. ²³	10,132	58.8	74.2	23.3	93.0
Present research	9,020	81.8	97.7	97.3	84.3

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่
1) เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective data collection) จึงมีข้อจำกัดคือ อาจทำให้เกิดอคติหรือข้อผิดพลาดในการรวบรวมข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

2) การศึกษานี้ไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยทางคลินิกและโรคร่วมที่อาจมีอิทธิพลต่อระดับ NT-proBNP และอาจนำไปสู่ค่าตัดของระดับ NT-proBNP ที่แตกต่างออกไป
3) การศึกษานี้เป็นแบบศูนย์เดียว (single-center

study) ดังนั้น ผลการศึกษานี้จึงไม่สามารถนำไปใช้กับประชากรชาวไทยทั้งหมดได้ 4) การศึกษานี้เน้นเพียงการหาค่าจุดตัดของระดับ NT-proBNP ในการพยากรณ์การเสียชีวิต แต่ไม่ได้เน้นที่การวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ดังนั้น ขนาดกลุ่มจึงอาจน้อยเกินไปสำหรับการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนาม งานวิจัยนี้จึงสามารถวิเคราะห์ในประเด็นนี้ได้เพียงว่าค่าระดับ NT-proBNP เป็นหนึ่งในปัจจัยร่วมสำคัญที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิต ในส่วนของปัจจัยร่วมอื่นๆ จำเป็นต้องวิเคราะห์ในประเด็นนี้ด้วยขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมต่อไปในอนาคต 5) การศึกษานี้มีจุดสิ้นสุดที่การประเมินการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเท่านั้น ไม่มีข้อมูลติดตามผล 30, 60 หรือ 90 วัน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประยุกต์ใช้ทางคลินิกสำหรับกลุ่มความเสี่ยงระยะกลางและระยะยาว การศึกษาในอนาคตควรมีการติดตามผลระยะกลางและระยะยาวเพื่อให้เกิดความครอบคลุมมากขึ้น

จากข้อจำกัดทั้งหมด แพทย์จึงควรพิจารณาใช้ค่าตัดระดับ NT-proBNP นี้ในบริบทที่กว้างขึ้น โดยพิจารณาปัจจัยทางคลินิกและโรคร่วมของผู้ป่วยประกอบการตัดสินใจเพื่อหลีกเลี่ยงการประเมินความรุนแรงของโรคที่มากหรือน้อยเกินไป การศึกษาในอนาคตควรเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น เพื่อให้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุนามมีความสมบูรณ์และมีพลังทางสถิติ รวมทั้งแยกประเภทของผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อยตามปัจจัยทางคลินิก และโรคร่วมที่อาจมีอิทธิพลต่อระดับ NT-proBNP เพื่อให้ได้ค่าจุดตัดระดับ NT-proBNP แรกรับสำหรับพยากรณ์การเสียชีวิตที่จำเพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยแต่ละประเภทมากขึ้น ทั้งนี้อาจต้องออกแบบการศึกษาเป็นแบบหลายศูนย์เพื่อให้มั่นใจว่ามีขนาดกลุ่มตัวอย่างมากเพียงพอที่จะมีพลังอำนาจทางสถิติ (statistical power) และเพื่อให้สามารถเป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรชาวไทยได้ทั้งหมด

สรุปผล

ค่าระดับ NT-proBNP แรกรับของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และค่าจุดตัดของระดับ NT-proBNP แรกรับที่ระดับ 9,020 pg/mL เป็นค่าที่มีความน่าเชื่อถือ และมีประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ทั้งนี้ควรพิจารณาใช้ร่วมกับข้อมูลบ่งชี้ทางคลินิกอื่นๆ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ที่กรุณาสับสนุนและอนุมัติให้ดำเนินการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2022; 118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
3. Becher PM, Schrage B, Benson L, et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(11):1844-54. doi:10.1002/ejhf.2338.

4. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
5. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18(3):242-52. doi:10.1002/ejhf.483.
6. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Viney NJ, Guo S, Tai LJ, et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: Preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail* 2021;8(1):652-61. doi:10.1002/ehf2.13154. Epub 2020 Dec 7.
9. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):16. doi:10.1038/s41572-020-0151-7.
10. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: A multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-63. doi:10.1007/s00134-015-4041-5.
11. Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: Definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14(5):385-92. doi:10.1007/s11897-017-0351-y.
12. Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124(25):2865-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216.
13. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: Value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13(5):518-27. doi:10.1093/eurjhf/hfr021.
14. Li H, Zeng Z, Cheng J, et al. Prognostic role of NT-proBNP for in-hospital and 1-year mortality in patients with acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:57-67. doi:10.2147/COPD.S231808.
15. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.032.

16. Maisel A, Mueller C, Adams JK, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(9):824-39. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
17. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):257-60. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
18. Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: The past, current and future. *Heart Fail Rev* 2019;24:867-903. doi:10.1007/s10741-019-09807-z.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(17):e263-421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
20. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(22):e1054-91. doi:10.1161/CIR.0000000000000490.
21. Chirakarnjanakorn S, Krittayaphong R, Chantrarat T, et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart failure guideline: Comorbidity in heart failure. *J Med Assoc Thai* 2019;102(4):508-12. Available from: <http://www.jmatonline.com/current.php?y=2019&m=04>.
22. Figal DAP, Sánchez MCC, Velasco JAN, et al. Usefulness of NTproBNP in the emergency management of patients with severe dyspnea and an uncertain heart failure diagnosis. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(10):1155-61. doi:10.1016/S1885-5857(06)60394-0.
23. Spoto S, Argemi J, Di Costanzo R, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin and N-terminal pro-b-type natriuretic peptide measurement: A multimarker approach to diagnosis and prognosis in acute heart failure. *J Pers Med* 2023;13(7):1155. doi:10.3390/jpm13071155.
24. Gaggin HK, Dang PV, Do LD, et al. Reference interval evaluation of high-sensitivity troponin T and N-terminal B-type natriuretic peptide in Vietnam and the US: the North South East West Trial. *Clin Chem* 2014;60(5):758-64. doi:10.1373/clinchem.2013.216275.