



## อภิปราย และสรุปผลการทดลอง

Amitriptyline เป็นยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants ที่ใช้กันมากตัวหนึ่งในคนไข้ที่มีอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรง และคนไข้จำนวนมากที่มีอาการซึมเศร้านี้มักมีอาการของโรคหัวใจร่วมด้วย ด้วยยา amitriptyline เองก็มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างกว้างขวาง ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้เมื่อใช้เกินขนาด (17, 18, 19, 20, 21) การวิจัยในครั้งนี้นำที่จะศึกษาปฏิกริยาต่อกันของยาต่อหัวใจ เมื่อใช้ amitriptyline ร่วมกับยาที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ ทั้งยาที่มีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ คือ isoproterenol และยาที่มีผลลดการทำงานของหัวใจ คือ propranolol และ verapamil

จากการทดลอง in vitro พบว่า amitriptyline ในขนาดต่ำ ๆ ในระยะแรก ๆ จะไปลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลงเล็กน้อย ตามด้วยการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจในระยะต่อมา ในขณะที่ amitriptyline ในขนาดสูง ๆ จะไปลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาอย่างชัดเจน ตามด้วยการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจในขณะที่หัวใจเริ่มเต้นในอัตราที่เร็วขึ้น โดยที่ระยะเวลาและอัตราของการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจจะขึ้นกับขนาดของ amitriptyline ด้วย สำหรับหัวใจห้องบนซ้าย พบว่า amitriptyline ในขนาดต่ำ ๆ จะไม่แสดงผลชัดเจนต่อหัวใจ แต่ในขนาดสูง ๆ จะทำให้แรงบีบตัวของหัวใจลดลงตามด้วยการเต้นผิดจังหวะของหัวใจเช่นเดียวกัน ปกติแล้ว amitriptyline จะมีผลต่อหัวใจทั้งทางตรงและทางอ้อม คือ จะออกฤทธิ์คล้ายยาชาเฉพาะที่โดยตรงต่อหัวใจ และผลทางอ้อมจะไปยับยั้งการ reuptake ของ norepinephrine ที่ neuronal membrane (6) ทำให้ระดับของ norepinephrine อิสระที่ synapse เพิ่มขึ้น สามารถไปจับกับ receptors ได้มากขึ้น และยังมีคุณสมบัติเป็น anticholinergic drugs อย่างแรง คล้าย atropine (1) ดังนั้นจากผลการทดลอง อาจเป็นไปได้ว่า amitriptyline ในขนาดต่ำ ๆ นั้น ผลโดยตรงในการกวดการทำงานของหัวใจยังไม่เด่นชัดพอ จึงพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจจึงเพิ่มขึ้น จากการถูกกระตุ้นที่ SA node แต่เมื่อใช้ amitriptyline ในขนาดสูง ๆ ผลโดยตรงในการกวดการทำงานของหัวใจจะเด่นชัดขึ้น การนำไฟฟ้าในหัวใจลดช้าลง ในขณะที่ผลทางอ้อมจะไปกระตุ้นที่

SA.node ให้หัวใจเต้นในอัตราที่เร็วขึ้น ทำให้การทำงานของหัวใจไม่สัมพันธ์กัน จนเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจขึ้น และจากการทดลองกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้าให้เต้นเร็วขึ้น สามารถสนับสนุนสมมุติฐานดังกล่าวได้เป็นอย่างดีคือ พบว่าในหัวใจปกติแม้จะกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นกว่าปกติจนถึง 600 ครั้งต่อนาที ก็ไม่พบการเต้นไม่เป็นจังหวะของหัวใจ แต่ในภาวะที่หัวใจนั้นได้รับ amitriptyline ในขนาดสูง ๆ เมื่อถูกกระตุ้นให้เต้นในอัตราที่เร็วขึ้น จะเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจทันที และเมื่อลดการกระตุ้นให้หัวใจเต้นช้าลง หัวใจจะกลับเต้นเป็นปกติตามเดิมได้ ซึ่ง Stanley และคณะ (22) ก็พบว่า เมื่อใช้ amitriptyline ในขนาดสูง ๆ จะมีผลต่อ ECG ของสุนัขทั้งในขณะตื่นและสลบ ทำให้ QRS duration AH และ HV interval ยาวขึ้น และหลังจากที่ QRS ยาวขึ้นมาก ๆ จะเกิด ventricular tachyarrhythmias เช่นเดียวกับการทดลองของ Vohra และคณะ (23) ที่พบว่า tricyclic anti-depressants จะทำให้เกิด reentrant ventricular arrhythmias โดยการปลดการนำไฟฟ้าในหัวใจ

Isoproterenol เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ beta-receptors อย่างรุนแรง มีผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ (1) จากการทดลอง in vitro พบว่า isoproterenol จะกระตุ้นทั้งอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย ตามด้วยการลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายลงอย่างชัดเจน โดยขึ้นกับความเข้มข้นของ isoproterenol ที่ได้รับ การที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายลดลงหลังจากที่มีการเพิ่มของแรงบีบตัวของหัวใจนั้น อาจเนื่องมาจาก isoproterenol ไปเพิ่มการทำงานของหัวใจ จนทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจขึ้น ซึ่งเคยมีรายงานการทดลองในสัตว์ทดลอง พบว่า isoproterenol ในขนาดสูง ๆ อาจทำให้เกิด myocardial necrosis หรือหัวใจหยุดทำงานได้ (24)

จากการทดลองใช้ amitriptyline ร่วมกับ isoproterenol พบว่า ยาทั้ง 2 ชนิดนี้เมื่อใช้ร่วมกัน อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาต่อหัวใจได้ โดยที่ isoproterenol อาจไปเพิ่มพิษของ amitriptyline ในการทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ เพราะเมื่อหัวใจได้รับ amitriptyline ในขนาดต่ำ ๆ (0.2 มก/มล) หรือได้รับ isoproterenol เดียว ๆ ไม่พบว่าทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจตลอดระยะเวลาที่ใช้ในการทดลอง แต่เมื่อใช้ยาทั้งสองร่วมกัน จะเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจขึ้น คือเมื่อใช้ amitriptyline 0.2 มก/มล

ร่วมกับ isoproterenol 0.005 มกค/มล จะพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้าย ถึง 33 % ของสัตว์ทดลอง โดยก่อนที่จะเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจนั้นพบว่าหัวใจห้องบนขวาจะเต้นในอัตราที่เร็วขึ้นมาก คือในอัตรา  $148.03 \pm 5.22$  % control และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายเริ่มลดลงเหลือเพียง  $108.40 \pm 4.67$  % control หลังจากนั้นในระยะแรก ๆ เมื่อได้รับยาจะเพิ่มขึ้นถึง  $137.98 \pm 1.55$  % control แต่ในภาวะที่หัวใจได้รับเพียง isoproterenol เดียว ๆ แม้ว่าอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นถึง  $149.85 \pm 3.09$  % control หรือแรงบีบตัวของหัวใจลดลงเหลือเพียง  $93.70 \pm 3.93$  % control หลังจากที่มีการเพิ่มขึ้นจนถึง  $151.09 \pm 2.39$  % control ก็ไม่พบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจเกิดขึ้น และเมื่อหัวใจได้รับ amitriptyline ในขนาดสูงขึ้น เมื่อใช้ร่วมกับ isoproterenol แม้เพียงจำนวนเล็กน้อย ก็ทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ง่ายยิ่งขึ้น ซึ่งการเต้นผิดจังหวะของหัวใจนี้อาจเกิดจากการที่ isoproterenol ไปกระตุ้น SA node ทำให้หัวใจเต้นในอัตราเร็วขึ้น ในขณะที่ amitriptyline จะไปลดการนำไฟฟ้าในหัวใจ หรืออาจรวมกับการที่กล้ามเนื้อหัวใจกำลังเกิดภาวะขาดออกซิเจน (myocardial hypoxia) จากการทำงานมากเกินไปจากการกระตุ้นของ isoproterenol (16) แต่ Bert และคณะ (25) ได้ทำการทดลอง ในแมว (in vivo) พบว่า สาเหตุที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย เมื่อได้รับ amitriptyline เกินขนาดนั้น เกิดจากคุณสมบัติในการกักการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงของ tricyclic antidepressants เป็นสำคัญ คือจะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจแรงบีบตัวของหัวใจ และการนำไฟฟ้าในหัวใจลดลง และ isoproterenol สามารถป้องกันการตายจากพิษของ amitriptyline และ nortriptyline ได้ แต่ isoproterenol มีผลขยายหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตลดลง จึงทำให้คุณสมบัติในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจถูกจำกัด ส่วนผลต่อการเต้นผิดจังหวะของหัวใจนั้น Bert และคณะ พบว่า isoproterenol ไม่สามารถลดการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจจากพิษของ amitriptyline ได้เช่นเดียวกัน และตัว isoproterenol เองเมื่อใช้ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนไข้ที่อยู่ในภาวะ acidosis hypoxia hypokalemia หรือ hyperkalemia (1) ซึ่งในทางคลินิกพบว่า การใช้ tricyclic antidepressant เกินขนาดคนไข้มักจะมีอาการ tachycardia และ tachyarrhythmias ร่วมด้วย (26) ดังนั้นพวก sympathomimetic agents อาจเพิ่มฤทธิ์ดังกล่าวของ tricyclic antidepressants ได้ และในกรณีนี้ควรหลีกเลี่ยงจากการใช้ร่วมกัน

Propranolol เป็น beta-adrenergic blocking agent ในขนาดต่ำ ๆ สามารถ กด phase 4 depolarization ของ SA node และ purkinje fibers ซึ่งถูกกระตุ้นโดย adrenergic drugs ได้ แต่ในขณะปกติที่ไม่มี การกระตุ้นของ adrenergic tone propranolol ในขนาดต่ำ ๆ จะไม่มีผลต่อ resting membrane potential ( $E_m$ ) amplitude  $V_{max}$  repolarization หรือ refractoriness ของ atrial ventricle หรือ purkinje fiber ต้องใช้ ในขนาดสูง ๆ จึงพบว่า สามารถไปลด amplitude ของ action potential  $V_{max}$  membrane responsiveness และการนำไฟฟ้าใน atrial ventricle และ purkinje fibers ได้โดยไม่เปลี่ยน  $E_m$  (27, 28) ซึ่งอาจเป็นผลจากการกด sodium conductance ที่ fast channel จากฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจโดยตรงคล้าย quinidine จากการทดลอง in vitro พบว่า propranolol ในขนาดที่ใช้มีผลลดทั้งอัตราการเต้นของหัวใจ ห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย โดยขึ้นกับขนาดของ propranolol ที่ได้รับ และ เมื่อให้ร่วมกับ amitriptyline ในขนาดต่ำ ๆ พบว่า propranolol สามารถลดอัตราการเต้น ของหัวใจห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายลงอย่างชัดเจน ในขณะที่ amitriptyline ในขนาดเดียวกันเดียว ๆ จะไปเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องจาก propranolol ไปยับยั้งฤทธิ์ทางอ้อมของ amitriptyline ที่มีต่อ adrenergic activity และผลโดยตรง ของ propranolol เองเมื่อใช้ในขนาดสูง ๆ ซึ่งในกรณีนี้เราอาจใช้ propranolol ในขนาด ต่ำ ๆ เพื่อป้องกันอาการข้างเคียงของ amitriptyline ที่ทำให้เกิดอาการใจสั่นได้ และเคยมี รายงานการทดลองในทางคลินิกพบว่า propranolol สามารถแก้อาการ tremor จากฤทธิ์ข้าง เคียงของ imipramine ได้เช่นเดียวกัน (29) และจากการทดลองนี้พบว่า propranolol สามารถป้องกันการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจของหนูขาวจากพิษของ amitriptyline ได้ แต่ยังไม่ได้ผลสมบูรณ์ คือพบว่า propranolol ในขนาดต่ำ ๆ สามารถป้องกันการเกิดการเต้น ผิดจังหวะของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวได้ แต่ไม่สามารถป้องกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ห้องบนขวาได้อย่างสมบูรณ์ และ propranolol ในขนาดที่สูงขึ้นจนสามารถป้องกันการเต้นผิด จังหวะในหัวใจห้องบนขวาได้ กลับไม่สามารถป้องกันในหัวใจห้องบนซ้ายได้อย่างสมบูรณ์ ทั้งนี้ อาจ เนื่องจากว่า ในหัวใจห้องบนขวา propranolol จะไปแก้ฤทธิ์ทางอ้อมของ amitriptyline ได้คือ ไปลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง ลดแรงบีบตัวของหัวใจ และทำให้ระดับของ free fatty acid ลดลง เพราะการที่ระดับ free fatty acid สูงจะไปขัดขวางการใช้ออกซิเจน

ของกล้ามเนื้อหัวใจได้ ทำให้เพิ่มโอกาสในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ง่ายขึ้น (30) ซึ่งจากการทดลองในหนูพบว่า propranolol สามารถป้องกันการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจได้ (31) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า propranolol, alprenolol และ timolol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการตายอย่างกะทันหันในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดอย่างเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) ได้ (32) แต่สำหรับหัวใจห้องบนซ้ายนั้น เนื่องจากถูกควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าที่เด่นในอัตราที่คงที่ เมื่อใช้ propranolol ในขนาดสูง ๆ propranolol จะไปเสริมฤทธิ์ของ amitriptyline ในการลดแรงบีบตัวของหัวใจ และลดการนำไฟฟ้าในหัวใจด้วย ทำให้ไม่สามารถป้องกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้อย่างสมบูรณ์ ซึ่งจะเห็นได้ว่า ในกรณีที่ propranolol ไม่สามารถป้องกันการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องบนซ้ายจากพิษของ amitriptyline ได้ นั้น เมื่อลดการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าให้หัวใจเต้นในอัตราที่ช้าลง การเต้นผิดจังหวะของหัวใจจะหายไป และเมื่อเพิ่มการกระตุ้นให้หัวใจเต้นในอัตราที่เร็วขึ้น จะเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจกลับคืนมาอีก แสดงว่าฤทธิ์ในการป้องกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจของ propranolol จากพิษของ amitriptyline นั้นน่าจะเกิดจากการที่ propranolol ไปลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง ให้สัมพันธ์กับการนำไฟฟ้าในหัวใจ และอาจจะร่วมกับคุณสมบัติของ propranolol ในการที่สามารถป้องกันการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย

จากการทดลอง in vitro พบว่า verapamil สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวได้ โดยความรุนแรงจะขึ้นกับขนาดของ verapamil ที่ใช้ verapamil ที่นำมาใช้ในทางคลินิก จะอยู่ในรูปของ dl-form ซึ่งเมื่อใช้ในขนาดสูง ๆ จะมีฤทธิ์ปิดกั้น fast channels (sodium channels) ด้วย จากคุณสมบัติของ d-form (33) ทำให้มีคุณสมบัติคล้ายยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic effect) แต่ในขนาดปกติ verapamil จะสามารถ slow phase 4 depolarization ของ SA node ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง (34, 35) ลดการนำไฟฟ้าที่ AV node (36) และลดแรงบีบตัวของหัวใจ (37, 38) ได้จากฤทธิ์ในการสกัดกั้น  $Ca^{++}$  ions จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ทาง slow channels โดยตรง มีผลทำให้เกิดการขัดขวาง excitation-contraction coupling (E-C coupling) ของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งอาจเห็นได้จากการลดแรงบีบตัวของหัวใจ โดยไม่มีฤทธิ์เด่นชัดต่อ upstroke velocity ( $V^0_{max}$  ของ phase 0) (39)

จากการทดลองใช้ verapamil ร่วมกับ amitriptyline พบว่า จะต่างจาก propranolol คือ verapamil แม้ว่าจะไปลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้ก็ตาม แต่ไม่สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นจากฤทธิ์ของ amitriptyline ได้ ซึ่งสอดคล้องกับข้อสันนิษฐานที่ว่า การที่ amitriptyline ทำให้หัวใจเต้นในอัตราที่เร็วขึ้นนั้น เป็นเพราะผลทางอ้อมในการไปเพิ่ม adrenergic activity จึงสามารถบ่งกันได้โดยใช้ beta-adrenergic blockade คือ propranolol ซึ่งใน in vivo ก็พบว่า verapamil จะมีผลลด sinus rate เพียงเล็กน้อย เพราะผลโดยตรงในการลดอัตราการเต้นของหัวใจนี้จะถูกต้านจาก reflex ในการเพิ่มของ sympathetic activity ซึ่งเป็นผลจากการที่ verapamil ไปทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดแดงโดยตรง แต่ verapamil จะลดการนำไฟฟ้าใน AV node ลงอย่างชัดเจน (1) จากการทดลองนี้ใน in vitro พบว่า verapamil สามารถบ่งกันการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ จากพิษของ amitriptyline ได้แต่ยังไม่ได้ผลสมบูรณ์ คือพบว่า ในหัวใจห้องบนขวาต้องใช้ verapamil ในขนาดสูง ๆ (0.05 มก/มล) จึงสามารถบ่งกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจจากพิษของ amitriptyline ได้อย่างสมบูรณ์ โดยการไปลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง ในขณะที่ verapamil ในขนาดต่ำ ๆ (0.005 มก/มล และ 0.015 มก/มล) ยังมี variable ของอัตราการเต้นของหัวใจสูง จึงพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจเกิดขึ้นได้บ้างขึ้นกับขนาดของ verapamil ที่ใช้ สำหรับหัวใจห้องบนซ้าย พบว่า verapamil ในขนาดต่ำ ๆ (0.005 มก/มล) สามารถลดอัตราการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้เกือบสมบูรณ์ แต่ในขนาดที่สูงขึ้นกลับบ่งกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้น้อยลง ทั้งนี้อาจเนื่องจาก verapamil ไปลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ ลดการใช้ออกซิเจนของหัวใจ และบ่งกันการขาดออกซิเจนของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้ (40) แต่ในขนาดสูง ๆ อาจเสริมฤทธิ์ของ amitriptyline ในการกดการทำงานของหัวใจ แต่หัวใจห้องบนซ้ายนี้กลับถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าให้เต้นในอัตราคงที่ การบ่งกันการเต้นผิดจังหวะของหัวใจจึงไม่ได้ผลเท่าที่ควร อย่างไรก็ตาม จากการทดลอง in vivo ของ Antoine และคณะ (15) พบว่า verapamil สามารถบ่งกันการตายของสัตว์ทดลองจากพิษของ amitriptyline ได้

นอกจากนี้ภาวะการขาดดุลย์ของสารละลายอิเล็กโทรลัยท์ในเลือด เช่น  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  และ  $Mg^{++}$  ก็สามารถทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ เพราะสารละลายอิเล็กโทรลัยท์

เหล่านี้มีอิทธิพลต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ (rhythmicity) ความไวต่อการกระตุ้น (excitability) และการนำไฟฟ้าในหัวใจ (conductivity) อย่างมาก (41) ซึ่งพบว่า ในภาวะ hypokalemia หรือ hyperkalemia จะทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะได้ง่าย จากการทดลองพบว่า การให้  $K^+$  สามารถแก้อาการเต้นผิดจังหวะของหัวใจทั้งห้องบนขวาและห้องบนซ้าย ได้ชั่วคราว จากพิษของ amitriptyline ร่วมกับ isoproterenol หรือจากพิษของ amitriptyline ในกรณีที่ไม่สามารถป้องกันได้ด้วย propranolol โดยการไปลดอัตราการเต้นของหัวใจให้ช้าลง แต่ถ้าให้  $K^+$  มากเกินขนาด หัวใจจะหยุดเต้นได้ (asystole) สำหรับ  $Ca^{++}$  ions นั้น พบว่า สามารถแก้ไขการเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจากพิษของ amitriptyline หรือจากพิษของ amitriptyline ร่วมกับ isoproterenol ได้ชั่วคราว โดย  $Ca^{++}$  ions จะไปทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง อาจเนื่องจากในภาวะ hypercalcemia นั้น  $Ca^{++}$  จะไปเพิ่ม threshold potential ให้สูงขึ้น ทำให้ลด excitability ของ cell ได้ (42)

จากผลการทดลองเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่า amitriptyline จะทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ เมื่อใช้ในขนาดสูง ๆ ซึ่งอาจเกิดเนื่องจาก amitriptyline มีผลลดการนำไฟฟ้าในหัวใจ และ/หรือจากการไปเพิ่ม sympathetic activity ดังนั้นการใช้ยาที่มีผลกระตุ้น sympathetic activity คือ isoproterenol อาจทำให้เกิดอันตรายต่อหัวใจได้ง่ายยิ่งขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงจากการร่วมกัน สำหรับยาที่มีคุณสมบัติในการลดการทำงานของหัวใจ คือ propranolol และ verapamil นั้น พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจจากพิษของ amitriptyline ได้ แต่ยังไม่ได้ผลสมบูรณ์ นอกจากนี้ propranolol ในขนาดที่เหมาะสม อาจสามารถแก้ฤทธิ์ข้างเคียงของ amitriptyline ในการทำให้ใจสั่นได้ อย่างไรก็ตาม การทดลองนี้เป็นการทดลองในสัตว์ทดลอง และทดลองภายนอกร่างกาย ผลการทดลองที่ได้จึงเป็น เพียงแนวทางหนึ่ง เท่านั้นที่จะนำไปพิจารณาในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกันในคนใช้ เพราะการนำยาเหล่านี้มาใช้ในการรักษาจะต้องคำนึงถึง reflex mechanism ต่าง ๆ ของร่างกายที่เกี่ยวข้อง และผลของยาต่ออวัยวะอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย