

# Una prova clinica controllata con placebo randomizzato che dimostra la sicurezza e l'efficacia di EnXtraVR in adulti sani

Shalini Srivastava<sup>a</sup>, Mark Mennemeier<sup>b</sup> e Jayesh Anand Chaudhary<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Clinical development, Enovate Biolife, Mumbai, Maharashtra, India;

<sup>b</sup>Neurobiologia e scienze dello sviluppo, Università

dell'Arkansas per le scienze mediche, Little Rock, Arkansas, USA; <sup>c</sup>Vedic Lifesciences, Mumbai, Maharashtra, India

## ASTRATTO

**Obiettivo:** Il presente studio randomizzato, controllato con placebo, mirava a valutare la sicurezza a lungo termine e i benefici percepibili dell'acuità mentale di EnXtraVR in soggetti sani.

**Metodi:** ai partecipanti allo studio è stato somministrato EnXtraVR con o senza caffeina per un periodo di 12 settimane. La sicurezza cardiovascolare è stata valutata valutando la variazione dell'intervallo QT, della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Inoltre, altre variabili di efficacia valutate sono state il cambiamento nella vigilanza e nella calma percepite dalle scale dell'umore Bond e Lader, Disturbi del sonno dall'indice di qualità del sonno di Pittsburgh e sonnolenza diurna dalla scala della sonnolenza di Epworth.

**Risultati:** nessuno del gruppo di studio ha mostrato cambiamenti significativi nell'ECG o nei parametri emodinamici rispetto al basale ( $p > 0,05$ ). I punteggi post consumo, vigilanza e calma erano significativamente aumentati nel gruppo EnXtraVR e EnXtraVR più caffeina ( $p < 0,001$ ) rispetto al placebo. I punteggi del sonno durante il giorno sono diminuiti nel gruppo EnXtraVR, tuttavia il cambiamento non è stato significativo. La qualità del sonno è rimasta indisturbata in tutte e tre le braccia.

**Conclusione:** i risultati hanno dimostrato l'efficacia psicostimolante di EnXtraVR senza problemi di sicurezza sull'uso a lungo termine.

## introduzione

"Nootropics" o "Brain booster" sono integratori che migliorano le prestazioni cognitive di un individuo. Funzionano aumentando la memoria, la creatività, la motivazione e l'attenzione attraverso molteplici processi cerebrali sottostanti e relativi costrutti psicologici (1). La maggior parte di queste formulazioni contiene ingredienti naturali o sintetici come, Vinpocetin, L-thea-nine, L-tirosina, taurina e vitamina B6 / B12 (2) Tuttavia, un ingrediente standard in ciascuno di questi prodotti è la caffeina. Anche se il suo uso risale a secoli fa, il panorama degli integratori di caffeina sta cambiando drasticamente (3). A livello globale, il numero di integratori ad alta energia è aumentato in modo sostanziale e i prodotti contenenti caffeina con dichiarazioni innovative hanno invaso il mercato. Tuttavia, la mancanza di dati di alta qualità riguardo alla sicurezza e all'efficacia generali dei prodotti ha allarmato sia i ricercatori che gli utenti.

Numerosi prodotti alimentari e bevande ora contengono caffè aggiunto per migliorare i loro effetti stimolanti. La caffeina stessa è generalmente riconosciuta come sicura in dose singola di 200 mg (3 mg / kg di peso corporeo) (4). Tuttavia, sono stati osservati eventi correlati alla tossicità quando la dose ha superato il limite normale. L'ingestione acuta della caffeina influenza la variabilità della frequenza cardiaca diminuendo l'attività parasimpatica (5). Energia contenente caffeina le bevande hanno riportato un aumento dell'intervallo QT / QTc medio associato alle aritmie ventricolari (6). Inoltre, l'eccessiva assunzione di caffeina è legata ad un aumento della produzione di catecolamine (7) che possono danneggiare le cellule miocardiche con conseguente infarto miocardico (8). Il consumo cronico di caffeina è anche associato allo sviluppo di tolleranza ed effetto del soffitto sull'umore e sulle prestazioni (9). Anche in quantità da leggera a moderata la

caffaina induce disturbi del sonno (10, 11) e la sua brusca interruzione provoca mal di testa, affaticamento, sonnolenza, irritabilità e ansia (12).

A causa delle preoccupazioni di cui sopra, vi è un crescente interesse nel cercare di sviluppare alternative più sicure che abbiano effetti psicostimolatori della caffeina. C'è stata anche una maggiore attenzione alla ricerca di ingredienti che agiscono in sinergia con la caffeina contrastandone gli effetti indesiderati. Enovate Biolife, dopo un'approfondita revisione e ricerca della letteratura, ha sviluppato e standardizzato un estratto di *Alpinia galanga* con potenziali proprietà ergogeniche. Nel nostro studio preliminare (13), numerose erbe che esibivano effetti ergogenici sono state sottoposte a screening prelusivo e abbiamo studiato le capacità cognitive di *Cymbopogon flexuosus*, *Alpinia galanga* e *Glycyrrhiza glabra*. I risultati hanno indicato chiaramente che l'estratto di *A. galanga* era superiore e ha esercitato un effetto significativo sullo stato di attenzione attiva dei volontari dello studio.

discussione e conclusione

La caffeina è il nootropico più popolare e il leader indiscusso di questa categoria. Ma nell'ultimo decennio o giù di lì, l'idea basata sul potenziamento cognitivo si è evoluta con offerte molto più diverse sul mercato. Questi prodotti sono rivolti alle persone che desiderano migliorare le prestazioni fisiche e mentali senza conseguenze negative. EnXtraVR è uno di questi prodotti non sintetici e privi di caffeina di origine naturale con comprovati benefici clinici per l'ampliamento della vigilanza e della concentrazione mentale.

La caffeina ha dimostrato effetti stimolatori cardiovascolari. Tuttavia, alcune molecole in combinazione con caffeina sono state segnalate per aumentare questi effetti in modo sfavorevole. Sebbene la ricerca sia inconcludente, il consumo di bevande energetiche contenenti caffeina è stato attribuito alla proroga del QT. Fletcher e collaboratori hanno riportato un significativo prolungamento dell'intervallo QT / QTc di % 10 msec in volontari dello studio che consumano bevande energetiche contenenti caffeina (26). Uno studio separato ha anche mostrato un prolungamento di 6 msec nell'intervallo QTc dei partecipanti integrato con bevande salutari contenenti caffeina (27).

Nel loro insieme, tale prolungamento dell'intervallo QT che è un indicatore dell'aritmia ventricolare deve essere studiato a fondo per bere e prodotti istimulanti. Come EnXtraVR stesso è stato raccomandato come prodotto di uso quotidiano, abbiamo ritenuto importante stabilire il suo profilo cardiovascolare e anche il suo profilo generale di sicurezza. I risultati del presente studio hanno indicato chiaramente che EnXtraVR con o senza miscela di caffeina non ha avuto alcun effetto insolito sull'intervallo QT. Allo stesso modo, altri parametri ECG non hanno rivelato differenze significative tra i gruppi di studio. Inoltre, durante il periodo di studio non sono stati registrati valori anormali nella PA o nell'AR. È evidente che, rispetto ai dati di base, la SBP è stata aumentata nel gruppo EnXtraVR più caffeina, in accordo con altri studi a base di caffeina che hanno mostrato un aumento simile dei livelli di PA dopo il consumo di caffeina (28). Tuttavia, questo aumento era statisticamente insignificante e stabilizzato con l'uso continuo di IP.

Un vasto corpus di ricerche indica che il consumo di caffeina è utile nel ridurre l'affaticamento mentale e nel migliorare la vigilanza (29–31). Uno studio di Wilhemus et al. riportato un aumento dei punteggi di allerta dei partecipanti dopo 120 minuti di consumo di caffeina (60 mg) (32). La letteratura peer review afferma che diverse erbe e piante sono utili per migliorare le capacità cognitive. I risultati di uno studio di Giesbrecht e associati (33) hanno dedotto che la combinazione L-teanina più caffeina migliora la vigilanza cognitiva e soggettiva. Nel presente studio, EnXtraVR con e senza caffeina ha migliorato significativamente la vigilanza e per il gruppo EnXtraVR l'incremento è stato di oltre il 100% rispetto al placebo. Questo sostanziale incremento era evidente a 180 minuti dalla somministrazione post-IP ed è stato persino sostenuto fino alla fine del periodo di

studio. Una tendenza simile è stata osservata nel gruppo EnXtraVR più caffeina che rappresenta il potenziale sinergico di *A. galanga* con la caffeina. Questi effetti psicostimolanti di EnXtraVR possono essere attribuiti alla sua capacità di bloccare il ricupero della dopamina, con conseguente aumento delle concentrazioni extracellulari di dopamina e aumento della neurotrasmissione dopaminergica. Nel nostro studio precedente, molecole bioattive come, naftalene, 1,2,3,4-tetraidro-2,5,8-trimetil-; 2,3-Diidro, 3,5-Diidrossi-6-Metil-4H- Pirano-4-Uno; 4 Hydroxychroman; Flavone 40-OH-Di-O- Glucoside; 13-Docosenamide, (Z); L'acido decanedioico-bis (2-etilesil) e il trans-cariofillene sono stati analizzati qualitativamente e potrebbero essere responsabili del meccanismo neurostimolante di cui sopra di EnXtraVR (34).

La ricerca indica che viene creato un effetto soffitto con l'uso coerente di caffeina e risultati simili sono stati riportati in uno studio peer-reviewed di Addicott e Laurienti. Gli autori erano dell'opinione che il consumo di caffeina da leggero a moderato ( $5,5 \pm 2,5$  mg / kg / giorno) raggiungesse uno stato di plateau manifestato da nessun ulteriore miglioramento dell'umore o delle prestazioni. È stato ipotizzato che questo fenomeno di "effetto soffitto" potesse essere collegato a un'elevata assunzione di caffeina, limitando così la capacità della caffeina di stimolare il SNC (35). Nel presente studio, EnXtraVR ha mostrato un miglioramento acuto e coerente della vigilanza e non è diminuito durante i 90 giorni di utilizzo. Anche dopo 6 giorni di astinenza da IP, non vi è stata alcuna brusca riduzione della vigilanza né effetti di astinenza osservata che sono normalmente associati alla caffeina astinata-ENCE. Una tendenza simile è stata osservata nel gruppo EnXtraVR più caffeina e si potrebbe presumere che l'inversione del ceppo di caffeina-VR

L'effetto ing è stato annullato in presenza di EnXtra. Sebbene, la convalida dello stesso andava oltre lo scopo del presente progetto di studio, pertanto si raccomandano ulteriori indagini.

Nel complesso, EnXtraVR con o senza caffeina ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza e risultati per l'acutezza mentale erano significativi. I punteggi ESS sono stati inoltre ridotti nel braccio EnXtraVR, indicando una ridotta sonnolenza diurna nei partecipanti allo studio. Vorremmo anche ricordare che nessuno dei partecipanti a EnXtraVR con o senza gruppi di caffeina ha riportato disturbi del sonno per l'intera durata della sperimentazione. Pertanto, si può anche postulare che EnXtraVR avrebbe potuto promuovere l'efficienza del sonno nei partecipanti allo studio, che si correla con la ricerca stabilendo che il miglioramento delle prestazioni cognitive è collegato con una qualità del sonno superiore (36). Il braccio EnXtraVR più caffeina ha mostrato efficacia e profilo di sicurezza cardiaca simili, ma comparativamente gli eventi avversi erano più prevalenti. Tuttavia, gli eventi avversi segnalati non erano gravi e si sono risolti senza alcun intervento medico. Nonostante il presente studio confermi i risultati precedenti e contribuisca a ulteriori prove, presenta alcune limitazioni. In primo luogo, le valutazioni ESS e PSQI non hanno raggiunto significati statistici. Ciò può essere dovuto ai rigidi criteri di prova di inclusione / esclusione che potrebbero aver limitato il reclutamento di soggetti privati del sonno con scarsa qualità del sonno. In secondo luogo, la dimensione del campione, sebbene sufficiente, avrebbe potuto essere maggiore. Ciò avrebbe corroborato in modo più efficace i risultati del presente studio. Infine, se confrontato con i nostri precedenti dati di sperimentazione, i risultati del presente studio sono significativamente superiori. Questa differenza può essere meglio spiegata dai diversi strumenti di studio impiegati per la valutazione. Il primo (14) ha utilizzato un test di rete di attenzione basato su computer e il presente processo ha utilizzato questionari soggettivi.

In conclusione, i nostri risultati hanno dimostrato per la prima volta che l'uso a lungo termine di 600 mg di EnXtraVR al giorno è sicuro e aiuta a mantenere le prestazioni mentali dei partecipanti senza influire sull'ECG e sull'emodinamica degli individui di mezza età. Questi risultati possono anche

essere applicabili nella popolazione in età avanzata poiché i disturbi cognitivi sono comuni negli anziani e EnXtraVR mostra il potenziale di ridurre tale declino cognitivo correlato all'età.