

Efficacy and safety of *Withania somnifera* in reducing stress and anxiety in adults: A narrative review

Skuteczność i bezpieczeństwo *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u dorosłych: przegląd narracyjny

Tomasz Woźniak^{1,A,D–F}, Zuzanna Maria Filipiak^{1,B,D–F}, Alicja Sokołowska^{2,C–F}, Marcin Maśłowski^{3,A,D–F}, Łukasz Wabiszczewicz^{1,C–F}, Maria Golińska^{1,B,D–F}, Natalia Wasilewska^{4,C,E,F}, Anna Nowak^{1,B,D–F}, Natalia Kita^{2,B–F}, Piotr Marcin Dudziak^{1,B,C,E,F}

¹ University Clinical Hospital in Opole, Poland

² University Clinical Hospital No. 2, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

³ Ludwik Perzyna Regional Hospital, Kalisz, Poland

⁴ Municipal Hospital, Ostrów Wielkopolski, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):37–51

Address for correspondence

Tomasz Woźniak

E-mail: tomasz.wozniak@uni.opole.pl

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on January 23, 2026

Reviewed on February 25, 2026

Accepted on March 12, 2026

Published online on August 13, 2026

Cite as

Woźniak T, Filipiak ZM, Sokołowska A, et al.

Efficacy and safety of *Withania somnifera* in reducing stress and anxiety in adults: A narrative review.

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):37–51.

doi:10.17219/fpn/219223

DOI

10.17219/fpn/219223

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

This narrative review aimed to synthesize the available evidence on the efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) in alleviating symptoms of stress and anxiety in adults. Particular attention was given to outcomes assessed using standardized psychometric instruments and, where available, to biomarkers related to the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. The review also examined the main methodological limitations of the included trials.

A PubMed® search was conducted in October and November 2025 to identify randomized controlled trials (RCTs) published during the preceding 10 years and evaluating the effects of ashwagandha on stress and anxiety outcomes in adults. After screening and study selection, 11 trials were included. The studies differed in design, participant characteristics, dosing regimens, and the ashwagandha preparations used, which limited direct comparability across trials. Nevertheless, most studies reported reductions in perceived stress and/or anxiety symptoms compared with placebo, and several reported favorable changes in selected biological markers.

Ashwagandha may reduce perceived stress and anxiety symptoms. Some trials also reported favorable changes in markers related to the function of the HPA axis, most notably reduced cortisol concentrations, providing a possible biological basis for the reported clinical effects. However, the findings were heterogeneous, and in some RCTs, the differences between the intervention and control groups were not statistically significant. Given the variability among the preparations used, including differences in dose and withanolide content, as well as the limited duration of follow-up, larger, independent RCTs using better-standardized extracts and more rigorous long-term safety assessments, including monitoring for potential hepatotoxicity, are warranted.

Keywords: anxiety, stress, ashwagandha, *Withania somnifera*

Streszczenie

Celem pracy była synteza danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ashwagandhy (*Withania somnifera*) w łagodzeniu stresu oraz objawów lękowych u osób dorosłych, z uwzględnieniem wyników standaryzowanych skal psychometrycznych oraz, w dostępnych badaniach, markerów aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), a także ocena głównych ograniczeń metodologicznych analizowanych badań.

Przegląd literatury przeprowadzono w październiku i listopadzie 2025 r. z wykorzystaniem bazy PubMed®. Uwzględniono w nim randomizowane badania kontrolowane z ostatnich 10 lat dotyczące wpływu ashwagandhy na stres i objawy lękowe u dorosłych. Po selekcji piśmiennictwa włączono łącznie 11 badań. Analizowane prace różniły się pod względem projektu i stosowanych preparatów, co utrudnia bezpośrednie porównania. W większości odnotowano jednak korzystne zmiany w zakresie nasilenia stresu i/lub lęku, a w części badań także w wybranych markerach biologicznych w porównaniu z placebo.

Ashwagandha może zmniejszać stres postrzegany i objawy lękowe, a w części badań obserwowano również korzystne zmiany markerów osi HPA, przede wszystkim spadek stężenia kortyzolu, co wzmacnia wiarygodność biologiczną efektu. Jednocześnie wyniki są częściowo zróżnicowane, a w niektórych RCT różnice względem placebo nie osiągały istotności, zwłaszcza przy mniejszych próbach i krótszym czasie interwencji. Ze względu na heterogeniczność preparatów (różne dawki i zawartość witanolidów) oraz krótki czas obserwacji potrzebne są większe, niezależne RCT z lepszą standaryzacją ekstraktów i dłuższą oceną bezpieczeństwa, w tym pod kątem hepatotoksyczności.

Słowa kluczowe: lęk, stres, ashwagandha, *Withania somnifera*

Background

Mental disorders are among the leading causes of health-related burden worldwide. Their prevalence increased substantially between 1990 and 2019, highlighting the growing public health importance of stress-related conditions and psychological distress (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Javadi *et al.*, 2023). A further increase in the prevalence of depressive and anxiety disorders was observed after 2019, markedly increasing the global burden attributable to these conditions (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis is a key neuroendocrine system involved in regulating the body's response to stress. Activation of the HPA axis culminates in the release of cortisol, which exerts widespread effects on the cardiovascular and central nervous systems. Dysregulation of the HPA axis, in turn, is associated with an increased risk of adverse health outcomes (Dedovic *et al.*, 2009; Rogerson *et al.*, 2024).

Studies indicate that psychosocial factors, particularly chronic stress, depression, and anxiety, play an important role in the pathogenesis of coronary artery disease (Rozanski *et al.*, 1999; Rozanski *et al.*, 2005). Moreover, evidence suggests that chronic stress impairs immune surveillance and may facilitate the development and progression of certain cancers (Reiche *et al.*, 2004). Chronic stress may also disrupt gastrointestinal function, leading to altered motility, increased intestinal permeability, changes in secretion, and enhanced inflammatory responses (Konturek *et al.*, 2011). Prolonged exposure to stress hormones may additionally induce structural and functional changes in brain regions involved in cognition and mental health (Lupien *et al.*, 2009).

Available evidence indicates that the pharmacological treatment of anxiety disorders primarily involves

antidepressants and benzodiazepines (Guaiana *et al.*, 2023). However, benzodiazepine use carries a risk of dependence, and both treatment-related adverse effects and withdrawal symptoms may impair cognitive function and compromise patient safety (Edinoff *et al.*, 2021). Antidepressant-related adverse effects may also interfere with treatment by increasing the burden of treatment-related symptoms, reducing tolerability, and consequently decreasing adherence to treatment (Braund *et al.*, 2021).

In addition to pharmacotherapy, non-pharmacological interventions may help reduce anxiety symptoms. These include acceptance and commitment therapy (ACT), mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), and mindfulness-based stress reduction (MBSR), which have demonstrated clinically meaningful short-term efficacy in reducing anxiety symptoms (Haller *et al.*, 2021). Herbal preparations are also used to alleviate symptoms of stress and anxiety and may serve as complementary or alternative treatment options for selected patients (Kenda *et al.*, 2022).

In recent years, interest in ashwagandha (*Withania somnifera*) has increased substantially. Its growing popularity as an adaptogen stems from reports suggesting potential anxiolytic, stress-modulating, and sleep-enhancing effects. Recent studies indicate that ashwagandha may influence the stress response through effects on the nervous and endocrine systems (Bhat *et al.*, 2022; Speers *et al.*, 2021). Withanolides and other bioactive constituents of ashwagandha may affect the HPA axis, GABAergic and serotonergic neurotransmission, and inflammatory and antioxidant pathways, thereby providing a possible mechanistic basis for its adaptogenic effects (Speers *et al.*, 2024).

Accordingly, this review aimed to evaluate the efficacy of ashwagandha in alleviating symptoms of stress and anxiety in adults and to assess its safety.

Material and methods

Literature search

The literature search was conducted using the PubMed® database in October and November 2025 to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy of ashwagandha (*W. somnifera*) in reducing symptoms of stress and anxiety in adults. The search strategy combined terms related to ashwagandha (“*Withania somnifera*” and “ashwagandha”) with terms related to stress and anxiety (“stress”, “psychological stress”, “anxiety”, and “generalized anxiety disorder”), using the Boolean operators AND and OR.

Randomized controlled trials published during the preceding 10 years, available in English as full-text articles, and assessing stress or anxiety using standardized psychometric instruments were eligible for inclusion. Studies involving participants younger than 18 years, as well as publications that did not meet the eligibility criteria, were excluded.

Following the screening of titles, abstracts, and full-text articles, 9 studies retrieved in the initial search met the inclusion criteria. Two additional studies were identified by screening the reference lists of the included articles. The analysis encompassed a total of 11 studies, which were evaluated based on their intervention characteristics, assessment instruments, clinical outcomes, and safety outcomes.

Characteristics of the included studies

The studies used validated psychometric instruments to assess stress and anxiety. The Perceived Stress Scale (PSS) was the most commonly used measure of perceived stress (Ezzati *et al.*, 2014; Ribeiro Santiago *et al.*, 2020). The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was used as the primary tool to assess the severity of anxiety symptoms. The scale evaluates both psychic and somatic symptoms of anxiety (Maier *et al.*, 1988). Some studies also used the 7-item Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7), which assesses symptoms characteristic of generalized anxiety disorder (GAD) (Mossman *et al.*, 2017), and the 21-item Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), which enables the simultaneous assessment of symptoms of depression, anxiety, and stress (Lee *et al.*, 2019).

Most RCTs measured concentrations of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) as stress-related neuroendocrine biomarkers associated with the function of the HPA axis, which plays a central role in the stress response (Kamin and Kertes, 2017; Smith and Vale, 2006).

The studies varied in sample size (40–131 participants), duration of the intervention (42–84 days), daily ashwagandha dose (60–1,000 mg/day), and withanolide content (0.4–35%). The included studies involved diverse populations, ranging from healthy adults with elevated perceived stress to patients with diagnosed anxiety disorders.

Table 1. Characteristics of the studies included in the review

Study	Sample size, <i>n</i>	Study duration [days]	Daily dose of ashwagandha [mg]	Withanolide content [%]	Characteristics of the study population	Comments
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	52	56	600	5.0	adults with PSS scores ≥ 20 and BMIs of 25–39.9 kg/m ²	–
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	40	42	1,000	not reported	adults with GAD	patients were concurrently taking SSRIs
Langade <i>et al.</i> , 2019	60	70	600	5.0	adults with primary insomnia	–
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	60	60	240	35.0	healthy adults with HAM-A scores of 6–17	–
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	90	84	125	1.5	healthy adults with PSS scores of 7–26	–
Majeed <i>et al.</i> , 2023	54	60	500	2.5	healthy adults with PSS scores of 14–25 and GAD-7 scores < 15	formulation containing 5 mg of 95% piperine
Majeed <i>et al.</i> , 2024	70	90	500	2.5	healthy adults with HAM-D scores of 8–18 and HAM-A scores of 6–24	formulation containing 5 mg of 95% piperine
Mishra and Kumar, 2024	60	60	60 or 120	35.0	healthy adults with HAM-A scores > 20 and without depression	–
Pandit <i>et al.</i> , 2024	131	56	125, 250, or 500	0.4–1.0	healthy adults with chronic stress and PSS scores ≥ 28	–
Salve <i>et al.</i> , 2019	60	56	250 or 600	not reported	healthy adults with PSS scores ≥ 20	–
Smith <i>et al.</i> , 2023	120	84	400	1.5	healthy adults with PSS scores ≥ 14 and PROMIS-29 scores ≥ 9	–

BMI – body mass index; GAD – generalized anxiety disorder; GAD-7 – 7-item Generalized Anxiety Disorder scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; PROMIS-29 – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Profile; PSS – Perceived Stress Scale; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors.

The characteristics of the study populations, duration of the interventions, daily ashwagandha doses, and withanolide contents are presented in Table 1.

Results

Effects of ashwagandha on the reduction of stress

Across the analyzed RCTs, supplementation with *W. somnifera* extracts was associated with reductions in perceived stress, assessed primarily using the PSS (Choudhary *et al.*, 2017; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2024; Mishra and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). These studies reported statistically significant decreases in PSS scores in the ashwagandha groups compared with the placebo groups after several weeks of intervention. In some RCTs, statistically significant between-group differences were observed by weeks 6–8 of supplementation, suggesting that the effects of ashwagandha on perceived stress may become apparent relatively early during treatment.

The magnitude of the reduction in perceived stress varied across studies; however, the direction of change was generally consistent. Several RCTs reported greater decreases in PSS scores in the ashwagandha groups than in the control groups, suggesting a meaningful improvement in perceived stress (Choudhary *et al.*, 2017; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). In these studies, the reduction in perceived stress was maintained until the end of the intervention period, with no apparent evidence of rapid adaptation or attenuation of the effect.

However, not all studies demonstrated a statistically significant advantage of ashwagandha over placebo in reducing stress. Although some RCTs reported decreases in stress levels during the intervention, the between-group differences did not reach statistical significance (Lopresti *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2023). In these trials, the direction

of change was consistent with the overall pattern observed across the included studies. The lack of statistically significant between-group differences did not reflect worsening outcomes in the active-treatment groups but appeared to be related, at least partly, to concurrent improvement in the placebo groups. This finding may indicate a substantial placebo response or other non-specific study effects, which are commonly observed in trials involving stress and anxiety symptoms.

Several RCTs evaluated more than 1 dose of ashwagandha, allowing potential dose-related differences in the magnitude of stress reduction to be examined (Mishra and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Across these studies, PSS scores in more than 1 active-treatment arm were lower than those in the placebo group. In the study by Mishra and Kumar (2024), greater reductions in perceived stress were observed with higher doses.

Taken together, the RCTs described above indicate that supplementation with *W. somnifera* is associated with reductions in perceived stress, particularly when assessed using the PSS, although a small number of studies did not demonstrate a clear advantage of ashwagandha over placebo. The magnitude of these effects is summarized in Table 2.

Effects of ashwagandha on the reduction of anxiety

Several studies reported reductions in the severity of anxiety symptoms among participants receiving ashwagandha relative to those receiving placebo, with effects generally favoring ashwagandha across most analyses (Fuladi *et al.*, 2021; Langade *et al.*, 2019; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Mishra and Kumar, 2024).

A study involving patients with diagnosed GAD who were receiving selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) found a statistically significant reduction in the HAM-A

Table 2. Changes in Perceived Stress Scale (PSS) scores in the ashwagandha and placebo groups

Study	Scale	Change from baseline to the end of the study in the ashwagandha group [points]	Change from baseline to the end of the study in the placebo group [points]
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	PSS	−6.65	−2.12
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	PSS	−7.40	0.80
Majeed <i>et al.</i> , 2023	PSS	−9.36	−0.04
Mishra and Kumar, 2024	PSS	−12.90 (60 mg) −14.70 (120 mg)	−1.10
Pandit <i>et al.</i> , 2024	PSS	−9.11 (125 mg) −13.65 (250 mg) −15.63 (500 mg)	−6.46
Salve <i>et al.</i> , 2019	PSS	−7.65 (250 mg) −8.80 (600 mg)	−6.07
Smith <i>et al.</i> , 2023	PSS	−7.64	−7.03

Table 3. Changes in scores on anxiety scales in the ashwagandha and placebo groups

Study	Scale	Change from baseline to the end of the study in the ashwagandha group [points]	Change from baseline to the end of the study in the placebo group [points]
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	HAM-A	–13.84	–8.09
Langade <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–5.10	–1.89
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–4.20	–2.36
Majeed <i>et al.</i> , 2023	GAD-7	–4.67	0.86
Majeed <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–8.91	–2.56
Mishra and Kumar, 2024	HAM-A	–14.30 (60 mg) –13.85 (120 mg)	0.20
Pandit <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–5.59 (125 mg) –7.50 (250 mg) –6.98 (500 mg)	–1.75
Salve <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–3.00 (250 mg) –3.95 (600 mg)	–1.90

scores in the ashwagandha group compared with the placebo group (Fuladi *et al.*, 2021). These findings suggest that ashwagandha may have potential as an adjunctive intervention in patients undergoing pharmacotherapy.

In most of the studies included in the analysis, ashwagandha supplementation was associated with a statistically significant reduction in anxiety symptoms compared with placebo, as assessed using standardized psychometric scales, although the magnitude of the effect varied across studies.

The studies used various ashwagandha dosing regimens, and reductions in anxiety symptoms were reported across a broad range of doses. In a study that directly compared 2 dose levels, a statistically significant improvement in the severity of anxiety symptoms was observed in the higher-dose group, whereas the lower-dose group did not differ significantly from placebo (Salve *et al.*, 2019).

Taken together, the analyzed studies suggest that supplementation with *W. somnifera* is associated with reductions in anxiety symptoms, as assessed using standardized psychometric scales, although the size and statistical significance of the effect varies between studies. The extent of these changes is summarized in Table 3.

Effects of ashwagandha on markers of neuroendocrine activity

The included RCTs on the effects of *W. somnifera* assessed changes in selected markers of neuroendocrine activity, primarily those associated with the function of the HPA axis. The most frequently evaluated marker was cortisol, measured in serum or saliva. Some studies also evaluated concentrations of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and DHEA-S.

In most studies, cortisol concentrations decreased significantly in the intervention groups compared with the placebo groups after several weeks of ashwagandha supplementation (Choudhary *et al.*, 2017; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Mishra

and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Reductions from baseline in the ashwagandha groups typically ranged from 15% to 30%. The direction of change was generally consistent across studies, although the magnitude of the effect varied according to the study population and the measurement protocol.

In a study evaluating 3 doses of ashwagandha (125, 250, and 500 mg), ACTH concentrations decreased significantly in all active-treatment groups compared with placebo after 8 weeks of intervention (Pandit *et al.*, 2024). However, comparisons among the individual dose groups showed no significant differences in the magnitude of ACTH reduction, indicating no clear dose–response relationship for this parameter.

Changes in DHEA-S were assessed in several RCTs, with heterogeneous findings. One study demonstrated a significant reduction in DHEA-S in the ashwagandha group, whereas no significant changes were observed in the placebo group (Lopresti *et al.*, 2019). By contrast, the remaining studies found no significant between-group differences in DHEA-S (Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023).

Safety and tolerability of ashwagandha

Ashwagandha supplementation was generally well tolerated, and the incidence of reported adverse events was low and comparable between the ashwagandha and placebo groups. Adverse effects were typically mild and transient, and many studies reported no adverse events or intervention-related treatment discontinuations.

In several studies, safety was also evaluated on the basis of hematologic and biochemical parameters measured before and after the intervention (Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023). No clinically meaningful changes were observed in hematologic parameters, liver and kidney function tests, lipid profiles, or markers of glucose metabolism. Any observed changes remained within the reference ranges and did not differ significantly from those observed in the placebo groups.

Discussion

Withania somnifera has attracted interest due to its potential effects on mental health, reflecting both its established role in traditional systems of medicine and its growing popularity in the dietary supplement market in Western countries (Mukherjee *et al.*, 2021; Todorova *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2025). In the literature, ashwagandha is most commonly classified as an adaptogen and defined as an agent that may enhance the body's ability to adapt to stress and maintain physiological balance under stressful conditions (Archana and Namasivayam, 1999; Panossian *et al.*, 2021).

Stress is a broad concept that includes physiological stressors, such as infection and injury, and psychological stressors, such as emotional strain and chronic uncertainty (Haykin and Rolls, 2021). Its consequences span a wide range of responses, from perceived overload and anxiety symptoms to sleep and mood disturbances and measurable physiological changes (Russell and Lightman, 2019). Although the response to psychological stress is initiated within the central nervous system, it may produce peripheral effects through altered activity of the HPA axis, the autonomic nervous system, and the immune system (Alotiby, 2024; Karrow, 2006). Accordingly, intervention studies often use both psychometric instruments and biochemical biomarkers, such as cortisol and ACTH, to assess the stress response (Chojnowska *et al.*, 2021; Ezzati *et al.*, 2014). Hyperactivity of the HPA axis and immune dysregulation have been proposed as mechanisms that may contribute to symptom persistence and increase vulnerability to symptom recurrence (Lei *et al.*, 2025). Moreover, the evaluation of ashwagandha as an intervention for stress and anxiety should extend beyond subjective well-being and consider its potential effects on components of the stress response that influence multiple organ systems (Russell and Lightman, 2019).

Although this review focuses on clinical studies, it is worth noting that interest in the potential effects of ashwagandha on mental health is further supported by evidence from animal models (Cattane *et al.*, 2022). Preclinical studies suggest that ashwagandha may influence several pathways involved in the stress response and regulation of anxiety, thereby providing a possible biological rationale for the effects reported in clinical studies (Paul *et al.*, 2021).

In the clinical studies included in this review, the effects of ashwagandha treatment were assessed primarily using standardized questionnaires and, in some RCTs, biomarkers of HPA axis activity. Regarding perceived stress, most trials demonstrated statistically significant improvements in the active-treatment groups compared with the placebo groups, although the magnitude of the effect varied across studies. Some trials showed improvement in both groups.

In studies evaluating stress and anxiety, concurrent improvements in placebo groups are common and should

be considered when interpreting findings based on self-reported outcomes (Bagnis *et al.*, 2025). At the same time, several RCTs showed a consistent direction of change in selected biomarkers, complementing the results obtained using psychometric scales. However, differences in sampling procedures and timing, together with the diurnal variability of these parameters, hinder direct comparisons of effect sizes across studies (Gaffey *et al.*, 2016). With regard to anxiety, the findings generally favored ashwagandha, although the magnitude and statistical significance of the observed changes varied across study arms. Comparisons were further complicated by the use of different instruments to assess anxiety symptoms.

Of note, an RCT involving patients diagnosed with GAD who were receiving SSRIs reported that ashwagandha may have potential as an adjunctive intervention under conditions resembling routine clinical practice (Fuladi *et al.*, 2021). However, in this setting, it is not possible to determine conclusively whether the observed benefit was attributable to ashwagandha supplementation, concomitant pharmacotherapy, or an interaction between the 2 interventions.

Some studies focused primarily on the effects of ashwagandha on sleep, and the observed reduction in anxiety may have been partly secondary to better sleep quality (Scott *et al.*, 2021). Future studies should employ designs that allow investigators to determine whether improvements in anxiety symptoms reflect a direct effect of ashwagandha or are mediated largely by changes in sleep quality.

From a pharmacological perspective, a major limitation of the available evidence is the heterogeneity of the preparations. The studies included different parts of the plant, types of the extract, manufacturing processes, and products with widely varying withanolide concentrations (Speers *et al.*, 2021). Moreover, the nominal daily dose may not accurately reflect the biologically active dose unless the phytochemical profile and bioavailability of each preparation are taken into account (Paul *et al.*, 2021). Some studies used formulations designed to enhance bioavailability, including products containing piperine. The use of such formulations may limit the validity of dose-response comparisons across preparations. Consequently, the findings should be considered primarily applicable to the specific products investigated, and caution is warranted when extrapolating them to other commercially available preparations (Speers *et al.*, 2024; Starr, 2015).

It is also important to emphasize that studies comparing different dose levels did not consistently demonstrate a clear dose-response relationship. In some RCTs, differences between individual doses were small or did not reach statistical significance, even though all doses produced changes in a favorable direction compared with placebo. This pattern may suggest a non-linear biological response or a ceiling effect, whereby increasing the dose does not result in a proportional increase in the clinical effect. Such phenomena have also been described in studies of botanical supplements (Jodynis-Liebert and Kujawska, 2020).

This observation has important practical implications, as it suggests that higher doses may not necessarily provide greater therapeutic benefits.

Another important gap in the evidence concerns the duration of follow-up. The analyzed RCTs were generally short-term, and long-term follow-up after discontinuation of supplementation was limited. In the context of chronic stress and anxiety disorders, which often follow a prolonged course, the lack of data on the durability of treatment effects, the risk of symptom recurrence after treatment discontinuation, and the safety of long-term use are of particular concern (Ten Have *et al.*, 2022). In addition, some studies had relatively small sample sizes, which limited statistical power and may have reduced the precision and robustness of the findings, making them more susceptible to random variation (Cook *et al.*, 2018).

The short-term safety profile reported in the included RCTs was generally favorable. Several trials also included objective assessments of hematologic and biochemical parameters, which showed no clinically meaningful abnormalities. Nevertheless, adverse events, most commonly gastrointestinal symptoms and non-specific complaints, were reported and occasionally led to treatment discontinuation or withdrawal from the study. This may have implications for adherence in clinical practice. It should be emphasized, however, that the available safety data are derived primarily from short-term studies. Although such observation periods allow early adverse effects to be identified, they do not permit a reliable assessment of rare or delayed complications. Therefore, the absence of serious adverse events in the analyzed RCTs does not rule out their occurrence during long-term use or in populations underrepresented in clinical trials. Isolated cases of suspected ashwagandha-associated liver injury have also been described in case reports and case series (Halegoua-DeMarzio and Navarro, 2025; Philips *et al.*, 2023).

Although these events are rare and were not observed in the short-term RCTs included in this review, they underscore

the need for caution when interpreting the available safety data and support the need for further studies with longer follow-up periods. Potential drug interactions should also be considered in clinical practice. Concomitant use of ashwagandha with anxiolytics, antidepressants, or hypnotics may increase the risk of pharmacodynamic interactions (Spanakis *et al.*, 2025). Pharmacokinetic interactions related to the potential effects of ashwagandha constituents on cytochrome P450 enzyme activity have also been proposed, although the available evidence remains limited (Siwek *et al.*, 2023). Therefore, clinical caution is warranted when ashwagandha is used concomitantly with centrally acting medications.

It should also be noted that some studies disclosed conflicts of interest or funding from manufacturers or other commercial entities associated with the studied product, which may have increased the risk of bias.

Conclusions

The analysis of the 11 RCTs suggests that ashwagandha supplementation may reduce symptoms of stress and anxiety. However, the clinical relevance of the observed changes is more difficult to assess than their statistical significance. Although the included studies reported reductions in scores on stress and anxiety scales, the practical implications of these improvements for patients' daily functioning remain unclear. Given the substantial heterogeneity among the studies in terms of the preparations used, dosing regimens, and the degree of standardization, as well as the short intervention periods and limited long-term follow-up, ashwagandha cannot currently be regarded as a universally applicable treatment option. It was generally well tolerated in the short term; however, a comprehensive assessment of its safety, including the risk of rare adverse events such as suspected liver injury, requires further research with longer follow-up periods.

Cel

Zaburzenia psychiczne należą do głównych przyczyn obciążenia zdrowotnego na świecie, a ich występowanie w latach 1990–2019 wyraźnie się nasiliło, co podkreśla stale rosnące znaczenie problemów związanych ze stresem i obciążeniem emocjonalnym (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022; Javaid *et al.*, 2023). Po 2019 r. odnotowano dalszy wzrost częstości zaburzeń depresyjnych i lękowych, znacząco zwiększający globalne obciążenie tymi schorzeniami (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal* – HPA) stanowi kluczowy układ hormonalny odpowiedzialny za regulację reakcji stresowej

organizmu. Aktywacja osi HPA skutkuje wydzielaniem kortyzolu oddziałującego m.in. na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy, natomiast jej dysregulacja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych następstw zdrowotnych (Dedovic *et al.*, 2009; Rogerson *et al.*, 2024).

Badania wskazują, że czynniki psychospołeczne, zwłaszcza przewlekły stres, depresja i lęk, odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby wieńcowej (Rozanski *et al.*, 1999; Rozanski *et al.*, 2005). Co więcej, istnieją przesłanki, że przewlekły stres osłabia mechanizmy nadzoru immunologicznego i może ułatwiać rozwój oraz progresję niektórych nowotworów (Reiche *et al.*, 2004), a także wywiera wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, prowadząc m.in. do zaburzeń jego motoryki, zwiększonej

przepuszczalności jelit, zmian wydzielniczych oraz nasilenia procesów zapalnych (Konturek *et al.*, 2011). Przewlekła ekspozycja na hormony stresu wpływa również na struktury mózgu odpowiedzialne za funkcje poznawcze i zdrowie psychiczne (Lupien *et al.*, 2009).

Dostępne dane wskazują, że zaburzenia lękowe mogą być leczone farmakologicznie, a stosowane w tym celu interwencje obejmują przede wszystkim podawanie leków przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin (Guaiana *et al.*, 2023). Niestety stosowanie benzodiazepin obarczone jest ryzykiem rozwoju uzależnienia, a objawy odstawienne oraz działania niepożądane wpływają na funkcje poznawcze i bezpieczeństwo pacjenta (Edinoff *et al.*, 2021). W przypadku leków przeciwdepresyjnych działania niepożądane mogą stanowić czynnik zakłócający przebieg terapii, ponieważ zwiększają subiektywne dolegliwości pacjentów, wpływają negatywnie na tolerancję leczenia i tym samym obniżają poziom adherencji (Braund *et al.*, 2021).

Oprócz leczenia farmakologicznego rolę w redukcji objawów lękowych odgrywają także nefarmakologiczne interwencje, takie jak terapia akceptacji i zaangażowania (ang. *acceptance and commitment therapy* – ACT), terapia poznawcza oparta na uważności (ang. *mindfulness-based cognitive therapy* – MBCT) czy redukcja stresu oparta na uważności (ang. *mindfulness-based stress reduction* – MBSR), które w badaniach wykazują klinicznie istotną krótkoterminową skuteczność (Haller *et al.*, 2021). W łagodzeniu objawów stresu i lęku stosuje się także preparaty ziołowe – stanowią one alternatywę dla terapii farmakologicznej (Kenda *et al.*, 2022).

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie ashwagandhą (*Withania somnifera*), której popularność jako adaptogenu wynika z doniesień sugerujących jej potencjalne działanie przeciwlękowe, modulujące odpowiedź stresową oraz poprawiające jakość snu. Współczesne badania potwierdzają jej zdolność do wpływania na reakcję stresową poprzez oddziaływanie na funkcje układu nerwowego i hormonalnego (Bhat *et al.*, 2022; Speers *et al.*, 2021). Zawarte w niej pochodne witanolidów oraz inne substancje aktywne modulują oś HPA, neuroprzekaznictwo GABA- (ang. *gamma-aminobutyric acid*) i serotoninerгіczne oraz procesy zapalne i antyoksydacyjne, co stanowi podstawę jej działania adaptogennego (Speers *et al.*, 2024).

W związku z powyższym celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności ashwagandhy (*Withania somnifera*) w łagodzeniu objawów stresu i lęku u osób dorosłych oraz ocena bezpieczeństwa jej stosowania.

Materiał i metody

Przegląd piśmiennictwa

Przegląd literatury przeprowadzono w październiku i listopadzie 2025 r. z wykorzystaniem bazy PubMed® w celu identyfikacji randomizowanych badań kontrolowanych

(ang. *randomized controlled trial* – RCT) oceniających skuteczność ashwagandhy (*Withania somnifera*) w redukcji stresu oraz objawów lękowych u osób dorosłych. Strategia wyszukiwania obejmowała kombinacje słów kluczowych i ich synonimów związanych z ashwagandhą („*Withania somnifera*”, „ashwagandha”) oraz stresem i lękiem („stress”, „psychological stress”, „anxiety”, „generalized anxiety disorder”) łączonych przy użyciu operatorów logicznych.

Do analizy włączano randomizowane badania kontrolowane opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, dostępne w języku angielskim w wersji pełnotekstowej, w których oceniano stres lub lęk z użyciem standaryzowanych narzędzi psychometrycznych. Wykluczano badania z udziałem osób niepełnoletnich oraz prace niespełniające powyższych kryteriów.

Po analizie tytułów, streszczeń i pełnych tekstów w wyszukiwaniu pierwotnym zidentyfikowano 9 badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo, na podstawie analizy piśmiennictwa cytowanego w tych publikacjach, włączono 2 kolejne badania. Łącznie do analizy zakwalifikowano 11 prac, które oceniono pod kątem charakterystyki interwencji, zastosowanych narzędzi oceny, wyników klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania.

Charakterystyka włączonych badań

W badaniach wykorzystywano zwalidowane narzędzia psychometryczne służące do oceny stresu i lęku. Najczęściej używano Skali Odczuwanego Stresu (Perceived Stress Scale – PSS) jako narzędzia oceny subiektywnego nasilenia stresu (Ezzati *et al.*, 2014; Ribeiro Santiago *et al.*, 2020). Nasilenie objawów lękowych oceniano przede wszystkim przy użyciu Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), narzędzia obejmującego komponent psychiczny i somatyczny lęku (Maier *et al.*, 1988). W części badań stosowano również skalę 7-item Generalized Anxiety Disorder (GAD-7), służącą do oceny symptomów charakterystycznych dla uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *generalized anxiety disorder* – GAD) (Mossman *et al.*, 2017), oraz 21-item Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), umożliwiającą równoczesną ocenę objawów stresu, lęku i depresji (Lee *et al.*, 2019).

W większości RCT oceniano stężenie kortyzolu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) jako wskaźników aktywności osi HPA, kluczowej dla reakcji stresowej (Kamin i Kertes, 2017; Smith *et al.*, 2006).

Badania różniły się liczebnością próby (40–131 osób), czasem interwencji (42–84 dni), dawkami (60–1000 mg/d) oraz zawartością witanolidów (ok. 0,4–35%). Analizowane badania obejmowały zróżnicowane populacje uczestników: zarówno zdrowych dorosłych z podwyższonym poziomem odczuwanego stresu, jak i pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami lękowymi. Charakterystykę populacji, czasu trwania obserwacji, dobowej dawki preparatu oraz procentowej zawartości witanolidów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, które dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u dorosłych

Badanie	Populacja badana, n	Czas trwania badania [dni]	Dawka dobową [mg]	Zawartość witanolidów [%]	Charakterystyka populacji	Uwagi
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	52	56	600	5	dorośli, wyniki PSS ≥20; BMI 25–39,9	–
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	40	42	1000	brak danych	dorośli z GAD	pacjenci jednocześnie stosowali SSRI
Langade <i>et al.</i> , 2019	60	70	600	5	dorośli z pierwotną bezsennością	–
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	60	60	240	35,0	zdrowi dorośli, wyniki HAM-A w przedziale 6–17	–
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	90	84	125	1,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS w przedziale 7–26	–
Majeed <i>et al.</i> , 2023	54	60	500	2,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS w przedziale 14–25; wyniki GAD-7 <15	preparat zawierający 5 mg 95% piperyny
Majeed <i>et al.</i> , 2024	70	90	500	2,5	zdrowi dorośli, wyniki HAM-D w przedziale 8–18; wyniki HAM-A w przedziale 6–24	preparat zawierający 5 mg 95% piperyny
Mishra i Kumar 2024	60	60	60, 120	35,0	zdrowi dorośli, wyniki HAM-A >20, bez depresji	–
Pandit <i>et al.</i> , 2024	131	56	125, 250, 500	0,4–1,0	zdrowi dorośli z przewlekłym stresem, wyniki PSS ≥28	–
Salve <i>et al.</i> , 2019	60	56	250, 600	brak danych	zdrowi dorośli, wyniki PSS ≥20	–
Smith <i>et al.</i> , 2023	120	84	400	1,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS ≥14; wyniki PROMIS-29 ≥9	–

BMI (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała; GAD (ang. *generalized anxiety disorder*) – uogólnione zaburzenie lękowe; GAD-7 – 7-item Generalized Anxiety Disorder scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; PROMIS-29 – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Profile; PSS (Perceived Stress Scale) – Skala Odczuwanego Stresu; SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*) – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Wyniki

Wpływ ashwagandhy na redukcję stresu

W analizowanych RCT suplementacja ekstraktami z *Withania somnifera* była w większości przypadków związana z istotną redukcją subiektywnie odczuwanego stresu, ocenianego przede wszystkim za pomocą PSS (Choudhary *et al.*, 2017; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2024; Mishra i Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). W tych badaniach odnotowano istotne statystycznie obniżenie wyników PSS w grupach otrzymujących ashwagandhę w porównaniu z placebo po kilku tygodniach interwencji. W części RCT różnice między grupami osiągnęły istotność statystyczną już po 6–8 tygodniach suplementacji, co sugeruje, że efekt redukcji stresu może ujawniać się stosunkowo wcześniej.

Wielkość redukcji stresu różniła się pomiędzy badaniami, jednak kierunek zmian był zasadniczo spójny. W kilku RCT stwierdzono klinicznie istotne obniżenie punktacji PSS przewyższające zmiany w grupach kontrolnych,

interpretowane jako realna redukcja odczuwanego stresu (Choudhary *et al.*, 2017; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). W badaniach tych efekt redukcji stresu utrzymywał się do końca okresu obserwacji, bez oznak szybkiej adaptacji lub wygasania działania.

Jednocześnie należy podkreślić, że nie wszystkie badania potwierdziły istotną przewagę ashwagandhy nad placebo w zakresie redukcji stresu. W pojedynczych RCT obserwowano wprawdzie spadek poziomu stresu w trakcie interwencji (Lopresti *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2023). W tych próbach kierunek obserwowanych zmian pozostawał zgodny z wynikami pozostałych badań, natomiast brak istotności statystycznej między grupami nie wynikał z pogorszenia wyników w grupach aktywnych, lecz raczej z równoległej poprawy obserwowanej w grupach placebo. Może to wskazywać, że w części analiz brak istotności statystycznej był związany z nasilonym efektem placebo, który jest często obserwowany w badaniach nad stresem i zaburzeniami lękowymi.

W kilku RCT zastosowano więcej niż jedną dawkę preparatu, co umożliwiło ocenę potencjalnych różnic w nasileniu efektu redukcji stresu (Mishra i Kumar, 2024; Pandit

Tabela 2. Zestawienie wyników Skali Odczuwanego Stresu w dwóch grupach: u osób przyjmujących ashwagandhę [mg] i u osób otrzymujących placebo

Badanie	Skala	Zmiana w grupie ashwagandhy pod koniec badania [pkt]	Zmiana w grupie placebo pod koniec badania [pkt]
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	PSS	–6,65	–2,12
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	PSS	–7,40	0,80
Majeed <i>et al.</i> , 2023	PSS	–9,36	–0,04
Mishra i Kumar, 2024	PSS	–12,90 (60 mg) –14,70 (120 mg)	–1,10
Pandit <i>et al.</i> , 2024	PSS	–9,11 (125 mg) –13,65 (250 mg) –15,63 (500 mg)	–6,46
Salve <i>et al.</i> , 2019	PSS	–7,65 (250 mg) –8,80 (600 mg)	–6,07
Smith <i>et al.</i> , 2023	PSS	–7,64	–7,03

et al., 2024; Salve *et al.*, 2019). W badaniach tych wykazano obniżenie wyników w PSS w porównaniu z placebo w więcej niż jednym ramieniu aktywnym, przy czym obserwowano silniejszą redukcję stresu przy wyższych dawkach (Mishra i Kumar, 2024).

Analiza powyższych RCT wskazuje, że suplementacja *Withania somnifera* jest związana z redukcją subiektywnie odczuwanego stresu ocenianego standaryzowanymi skalami psychometrycznymi, zwłaszcza za pomocą PSS, mimo że pojedyncze badania nie wykazały jednoznacznej przewagi nad placebo. Zestawienie zaobserwowanych wyników przedstawiono w tabeli 2.

Wpływ ashwagandhy na redukcję lęku

W istotnej części badań odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów lękowych w grupach otrzymujących ashwagandhę w porównaniu z placebo, przy zachowaniu zgodnego kierunku zmian w większości analiz (Fuladi *et al.*, 2021; Langade *et al.*, 2019; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Mishra i Kumar, 2024).

W jednym z badań obejmującym pacjentów z rozpoznaniem GAD leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) wykazano istotne obniżenie punktacji w kwestionariuszu HAM-A w grupie otrzymującej ashwagandhę w porównaniu z placebo, co wskazuje na potencjalną skuteczność również w populacji otrzymującej leczenie farmakologiczne (Fuladi *et al.*, 2021).

W większości analizowanych badań suplementacja ashwagandhą była związana z istotną redukcją objawów lęku w porównaniu z placebo, ocenianą za pomocą standaryzowanych skal psychometrycznych, przy jednoczesnej zmienności wielkości obserwowanego efektu pomiędzy poszczególnymi badaniami.

W badaniach stosowano różne schematy dawkowania ashwagandhy, a redukcję objawów lęku obserwowano przy szerokim zakresie dawek. W jednym z badań, w którym bezpośrednio porównywano 2 poziomy dawkowania,

istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów lękowych wykazano jedynie w ramieniu otrzymującym wyższą dawkę, podczas gdy niższa dawka nie powodowała istotnych różnic w porównaniu z placebo (Salve *et al.*, 2019).

Analizowane badania sugerują, że suplementacja *Withania somnifera* jest związana z redukcją objawów lęku ocenianych za pomocą standaryzowanych skal psychometrycznych, przy czym wielkość i istotność efektu różnią się między badaniami. Zestawienie wielkości obserwowanych zmian przedstawiono w tabeli 3.

Wpływ ashwagandhy na markery aktywności układu neuroendokrynnego

W RCT oceniających działanie *Withania somnifera* analizowano zmiany stężenia wybranych markerów aktywności układu neuroendokrynnego, przede wszystkim parametrów związanych z funkcjonowaniem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Najczęściej ocenianym markerem był kortyzol oznaczany w surowicy lub ślinie. W części badań analizowano stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz DHEA-S.

W większości badań stężenie kortyzolu uległo istotnemu obniżeniu w grupie otrzymującej ashwagandhę w porównaniu z placebo po kilku tygodniach suplementacji (Choudhary *et al.*, 2017; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Mishra i Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Redukcja stężenia kortyzolu w grupach otrzymujących ashwagandhę wynosiła zazwyczaj około 15–30%. Obserwowany kierunek zmian był zasadniczo spójny pomiędzy badaniami, choć wielkość efektu różniła się w zależności od próby i zastosowanego protokołu pomiarowego.

W badaniu obejmującym 3 ramiona dawkowania ashwagandhy (125 mg, 250 mg i 500 mg) po 8 tygodniach interwencji we wszystkich grupach aktywnych obserwowano istotne obniżenie stężenia ACTH w porównaniu z placebo. Analiza porównawcza pomiędzy poszczególnymi dawkami nie wykazała istotnych różnic w zakresie zmian stężenia ACTH, co wskazuje na brak

Tabela 3. Zestawienie wyników skal oceniających lęk (HAM-A i GAD-7) w dwóch grupach: u osób przyjmujących ashwagandhę [mg] i u osób otrzymujących placebo

Badanie	Skala	Zmiana w grupie ashwagandhy pod koniec badania [pkt]	Zmiana w grupie placebo pod koniec badania [pkt]
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	HAM-A	–13,84	–8,09
Langade <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–5,10	–1,89
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–4,20	–2,36
Majeed <i>et al.</i> , 2023	GAD-7	–4,67	0,86
Majeed <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–8,91	–2,56
Mishra i Kumar, 2024	HAM-A	–14,30 (60 mg) –13,85 (120 mg)	0,20
Pandit <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–5,59 (125 mg) –7,50 (250 mg) –6,98 (500 mg)	–1,75
Salve <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–3,00 (250 mg) –3,95 (600 mg)	–1,90

wyraźnej zależności dawka–efekt dla tego parametru (Pandit *et al.*, 2024).

Zmiany stężenia DHEA-S oceniano w kilku RCT, przy czym uzyskane wyniki były niejednorodne. W jednym badaniu wykazano istotną redukcję DHEA-S w grupie otrzymującej ashwagandhę przy braku istotnych zmian w grupie placebo (Lopresti *et al.*, 2019). W pozostałych badaniach natomiast nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmian tego parametru (Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023).

Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania ashwagandhy

Suplementacja ashwagandhą była dobrze tolerowana, a częstość występujących działań niepożądanych niska i porównywalna z placebo. Zgłaszane dolegliwości miały zazwyczaj charakter łagodny i przemijający, a w wielu badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ani przerwania leczenia związanych z interwencją.

W kilku badaniach bezpieczeństwo oceniano także w sposób obiektywny, analizując parametry hematologiczne i biochemiczne przed interwencją i po niej (Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w morfologii krwi ani w parametrach czynności wątroby, nerek, profilu lipidowego czy gospodarki węglowodanowej, a obserwowane różnice mieściły się w zakresach referencyjnych i nie różniły się istotnie od parametrów osób przyjmujących placebo.

Dyskusja

Withania somnifera od dawna budzi zainteresowanie w kontekście zdrowia psychicznego, co wynika zarówno z jej ugruntowanej pozycji w medycynie tradycyjnej, jak i z rosnącej popularności na rynku suplementów diety

w krajach zachodnich (Mukherjee *et al.*, 2021; Todorova *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2025). W piśmiennictwie ashwagandha jest najczęściej klasyfikowana jako adaptogen, czyli środek wspierający utrzymanie równowagi organizmu w warunkach obciążenia stresem (Archana i Namasivayam, 1999; Panossian *et al.*, 2021).

Stres jest pojęciem szerokim i obejmuje zarówno bodźce fizjologiczne (np. infekcje, uraz), jak i psychologiczne (np. napięcie emocjonalne, przewlekła niepewność) (Haykin i Rolls, 2021). Konsekwencje stresu obejmują szerokie spektrum zmian: od subiektywnie odczuwanego przeciążenia i objawów lękowych, przez zaburzenia snu i nastroju, po mierzalne zmiany fizjologiczne (Russell i Lightman, 2019). Odpowiedź na stres psychologiczny, choć inicjowana ośrodkowo, może manifestować się obwodowo poprzez zmiany aktywności osi HPA, układu autonomicznego oraz układu immunologicznego (Alotiby, 2024; Karrow, 2006). Z tego względu w badaniach interwencyjnych wykorzystuje się zarówno narzędzia psychometryczne, jak i wskaźniki obiektywne, takie jak badanie stężenia kortyzolu, ACTH (Chojnowska *et al.*, 2021; Ezzati *et al.*, 2014). Jako mechanizm podkreśla się rolę nadaktywności osi HPA, a także immunologicznej dysregulacji, które mogą pośredniczyć w utrwalaniu objawów i zwiększać podatność na nawroty (Lei *et al.*, 2025). Ponadto ocena przyjmowania ashwagandhy jako interwencji redukującej stres i lęk nie dotyczy wyłącznie samopoczucia, ale potencjalnie obejmuje modyfikację elementów odpowiedzi stresowej, które mają konsekwencje dla funkcjonowania wielonarządowego (Russell i Lightman, 2019).

Chociaż niniejszy przegląd obejmuje badania kliniczne, warto zaznaczyć, że zainteresowanie ashwagandhą w obszarze zdrowia psychicznego jest wzmacniane przez dane uzyskane na modelach zwierzęcych (Cattane *et al.*, 2022). Badania przedkliniczne sugerują, że ashwagandha może oddziaływać na kilka szlaków związanych z odpowiedzią stresową i regulacją lęku, co stanowi biologiczne tło dla obserwowanych efektów klinicznych (Paul *et al.*, 2021).

W badaniach klinicznych ujętych w przeglądzie efekty ashwagandhy oceniano przede wszystkim za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy, a w części RCT także poprzez pomiary biomarkerów osi HPA. W odniesieniu do stresu w większości prób obserwowano istotną poprawę w grupach osób przyjmujących preparat w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo, choć wielkość efektu była zmienna i w części badań towarzyszyła jej poprawa w obu ramionach.

Z jednej strony w badaniach nad stresem i lękiem zjawisko równoległej poprawy po placebo jest częste, co należy uwzględniać przy interpretacji wyników opartych na samoopisie (Bagnis *et al.*, 2025). Z drugiej natomiast w części RCT obserwowano spójny kierunek zmian w wybranych biomarkerach, co stanowi uzupełnienie wyników uzyskanych w skalach psychometrycznych. Jednocześnie różnice w sposobie i czasie pobrań oraz dobową zmienność tych parametrów utrudniają bezpośrednie porównywanie wielkości efektu między badaniami (Gaffey *et al.*, 2016). W redukcji lęku wyniki, mimo że najczęściej wskazywały ten sam kierunek zmian, różniły się wielkością efektu i istotnością statystyczną między ramionami badania, a ich zestawianie dodatkowo utrudniało wykorzystywanie różnych narzędzi pomiaru objawów.

Szczególne znaczenie kliniczne ma obserwacja efektu w RCT obejmującym pacjentów z rozpoznaniem GAD przyjmujących SSRI, ponieważ wskazuje na potencjalną użyteczność stosowania ashwagandhy jako interwencji wspomagającej w warunkach zbliżonych do praktyki klinicznej (Fuladi *et al.*, 2021). Jednak w takiej sytuacji nie można jednoznacznie określić, czy efekt był związany z suplementacją ashwagandhą, z równoległą farmakoterapią czy z działaniem skojarzonym obu interwencji.

W części badań koncentrowano się przede wszystkim na wpływie ashwagandhy na sen, a redukcja lęku mogła być częściowo wtórna do poprawy jakości snu (Scott *et al.*, 2021). W przyszłych badaniach należy zastosować podejście, które pozwoli ocenić, czy poprawa w zakresie odczuwania lęku jest efektem bezpośrednim, czy w dużej mierze wtórnym do poprawy jakości snu.

Z punktu widzenia farmakologii i jakości dowodów zasadniczym ograniczeniem jest zmienność preparatów. Badania uwzględniały różne typy ekstraktów, różne części rośliny, odmienne technologie przygotowania preparatów oraz bardzo szeroki zakres zawartości witanolidów (Speers *et al.*, 2021). Dodatkowo nominalna dawka dobową nie musi być dobrym przybliżeniem dawki biologicznie czynnej, jeśli nie uwzględni się profilu fitochemicznego oraz biodostępności (Paul *et al.*, 2021). W części badań stosowano rozwiązania potencjalnie zwiększające biodostępność (np. dodanie piperyny), co może ograniczać możliwość wnioskowania o zależności dawka–efekt pomiędzy różnymi preparatami. W konsekwencji wyniki należy odnosić przede wszystkim do badanych produktów, a ich uogólnianie na inne preparaty dostępne komercyjnie wymaga ostrożności (Speers *et al.*, 2024; Starr, 2015).

Warto również podkreślić, że w badaniach, w których porównywano kilka poziomów dawkowania, nie zawsze

obserwowano jednoznaczny trend dawka–odpowiedź. W części RCT różnice pomiędzy poszczególnymi dawkami były niewielkie lub nie osiągały istotności statystycznej, mimo że wszystkie dawki wykazywały korzystny kierunek zmian w porównaniu z placebo. Może to sugerować nieliniowy charakter odpowiedzi biologicznej lub występowanie efektu pułapowego, w którym zwiększanie dawki nie prowadzi do proporcjonalnego wzrostu efektu klinicznego, co jest zjawiskiem opisywanym w badaniach nad suplementami roślinnymi (Jodynis-Liebert i Kujawska, 2020). Zjawisko to ma istotne implikacje praktyczne, ponieważ wskazuje, że wyższe dawki nie zawsze muszą przekładać się na większą skuteczność interwencji.

Kolejną luką dowodową jest czas obserwacji. RCT miały na ogół charakter krótkoterminowy, a długofalowy *follow-up* po odstawieniu był ograniczony. W kontekście stresu przewlekłego i zaburzeń lękowych, które często mają długotrwały przebieg, brak danych o trwałości efektu, ryzyku nawrotu po przerwaniu suplementacji i bezpieczeństwie przy długiej ekspozycji jest szczególnie istotny (Ten Have *et al.*, 2022). Ponadto część badań obejmowała niewielkie grupy uczestników, co ogranicza moc statystyczną i sprawia, że uzyskane wyniki mogą być mniej stabilne oraz bardziej podatne na wpływ czynników losowych (Cook *et al.*, 2018).

Bezpieczeństwo ocenione w uwzględnionych badaniach RCT przedstawia się korzystnie w krótkiej perspektywie czasowej. W kilku próbach dokonano również obiektywnej oceny parametrów hematologicznych i biochemicznych, która nie wykazała klinicznie istotnych odchyień. Jednocześnie rejestrowano działania niepożądane – najczęściej ze strony przewodu pokarmowego lub w postaci niespecyficznych dolegliwości, sporadycznie prowadzące do wycofania z badania, co ma znaczenie dla adherencji w praktyce. Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z krótkoterminowych badań. Taki horyzont obserwacji pozwala na ocenę wczesnych działań niepożądanych, jednak nie umożliwia wiarygodnej oceny rzadkich ani opóźnionych powikłań. W związku z tym brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanych RCT nie wyklucza możliwości ich występowania przy długotrwałym stosowaniu lub w populacjach niewystarczająco reprezentowanych w badaniach klinicznych. W literaturze opisano pojedyncze przypadki uszkodzenia wątroby potencjalnie związanego ze stosowaniem ashwagandhy (Halegoua-DeMarzio i Navarro, 2025; Philips *et al.*, 2023). Choć zdarzenia te są rzadkie i nie były obserwowane w analizowanych krótkoterminowych RCT, wskazują na konieczność zachowania ostrożności przy interpretacji danych dotyczących bezpieczeństwa oraz na potrzebę dalszych badań obejmujących dłuższy okres obserwacji.

W kontekście praktyki klinicznej należy uwzględnić możliwość interakcji lekowych. Stosowanie ashwagandhy równoległe z lekami przeciwłkowymi, przeciwdepresyjnymi lub nasennymi może prowadzić do potencjalnych interakcji farmakodynamicznych (Spanakis *et al.*, 2025). Rozważane są także interakcje farmakokinetyczne wynikające z możliwego wpływu składników ashwagandhy na

aktywność enzymów cytochromu P450, choć dostępne dane w tym zakresie są ograniczone (Siwek *et al.*, 2023). Z tego względu przy jednoczesnym stosowaniu z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy zalecana jest ostrożność kliniczna.

Należy podkreślić, że w części badań autorzy deklarowali konflikty interesów lub finansowanie ze strony podmiotów powiązanych z badanym preparatem, co może zwiększać ryzyko stronniczości.

Wnioski

Analiza powyższych 11 RCT wskazuje, że suplementacja ashwagandhą może przynosić korzyść w postaci zmniejszenia stresu, a także redukcji lęku. Trzeba zauważyć, że ocena znaczenia klinicznego obserwowanych zmian jest trudniejsza niż ocena ich istotności statystycznej. W analizowanych badaniach obserwowano obniżenie punktacji w skalach oceniających stres i lęk, natomiast ich praktyczne znaczenie dla codziennego funkcjonowania pacjentów nie jest jednoznaczne. Ze względu na istotne różnice między badaniami (preparaty, dawki, standaryzacja) oraz krótki czas obserwacji nie ma podstaw, by ashwagandhę traktować jako środek uniwersalny dla wszystkich. W krótkim okresie była na ogół dobrze tolerowana, natomiast pełna ocena działań niepożądanych, w tym potencjalnego działania hepatotoksycznego, wymaga dalszych badań i dłuższych obserwacji.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Tomasz Woźniak  <https://orcid.org/0009-0008-0794-9354>
 Zuzanna Maria Filipiak  <https://orcid.org/0009-0004-0152-4057>
 Alicja Sokołowska  <https://orcid.org/0009-0003-8610-3704>
 Marcin Masłowski  <https://orcid.org/0009-0000-7319-3294>
 Łukasz Wabiszczewicz  <https://orcid.org/0009-0005-7889-1004>
 Maria Golińska  <https://orcid.org/0009-0008-2772-6131>
 Natalia Wasilewska  <https://orcid.org/0009-0007-5231-7893>
 Anna Nowak  <https://orcid.org/0009-0005-8833-1107>
 Natalia Kita  <https://orcid.org/0009-0001-2277-6198>
 Piotr Marcin Dudziak  <https://orcid.org/0009-0000-6173-740X>

References

1. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. *J Clin Med* 2024; 13(21): 6394. doi:10.3390/jcm13216394
2. Archana R, Namasivayam A. Antistressor effect of *Withania somnifera*. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(1): 91–93. doi:10.1016/S0378-8741(98)00107-X
3. Bagnis A, Meeuwis SH, Haas JW, O'Keeffe M, Bajcar EA, Babel P, *et al.* A scoping review of placebo and nocebo responses and effects: Insights for clinical trials and practice. *Health Psychol Rev* 2025; 19(2): 409–447. doi:10.1080/17437199.2025.2471792
4. Bhat JA, Akther T, Najar RA, Rasool F, Hamid A. *Withania somnifera* (L.) Dunal (ashwagandha); current understanding and future prospect as a potential drug candidate. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1029123. doi:10.3389/fphar.2022.1029123
5. Braund TA, Tillman G, Palmer DM, Gordon E, Rush AJ, Harris AWF. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: An iSPOT-D report. *Transl Psychiatry* 2021; 11(1): 417. doi:10.1038/s41398-021-01533-1
6. Cattane N, Vernon AC, Borsini A, Scassellati C, Endres D, Capuron L, *et al.* Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside: Molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 58: 55–79. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.02.002
7. Chojnowska S, Ptasińska-Sarosiak I, Kępka A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *J Clin Med* 2021; 10(3): 517. doi:10.3390/jcm10030517
8. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body weight management in adults under chronic stress through treatment with ashwagandha root extract: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 96–106. doi:10.1177/2156587216641830
9. Cook JA, Julious SA, Sones W, Hampson LV, Hewitt C, Berlin JA, *et al.* DELTA² guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 606. doi:10.1186/s13063-018-2884-0
10. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398(10312): 1700–1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7
11. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009; 47(3): 864–871. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.074
12. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, *et al.* Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurol Int* 2021; 13(4): 594–607. doi:10.3390/neurolint13040059
13. Ezzati A, Jiang J, Katz MJ, Sliwinski MJ, Zimmerman ME, Lipton RB. Validation of the Perceived Stress Scale in a community sample of older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(6): 645–652. doi:10.1002/gps.4049
14. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of *Withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2021; 16(2): 191–196. doi:10.2174/1574884715666200413120413
15. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, Wirth MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 928–945. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.036
16. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9(2): 137–150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
17. Guaiana G, Meader N, Barbui C, Davies SJ, Furukawa TA, Imai H, *et al.* Pharmacological treatments in panic disorder in adults: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 11(11): CD012729. doi:10.1002/14651858.CD012729.pub3
18. Halegoua-DeMarzio D, Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. *Liver Int* 2025; 45(3): e16071. doi:10.1111/liv.16071

19. Haller H, Breilmann P, Schröter M, Dobos G, Cramer H. A systematic review and meta-analysis of acceptance- and mindfulness-based interventions for DSM-5 anxiety disorders. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20385. doi:10.1038/s41598-021-99882-w
20. Haykin H, Rolls A. The neuroimmune response during stress: A physiological perspective. *Immunity* 2021; 54(9): 1933–1947. doi:10.1016/j.immuni.2021.08.023
21. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Al Ahbabi A. Epidemiology of anxiety disorders: Global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry* 2023; 30: 44. doi:10.1186/s43045-023-00315-3
22. Jodynis-Liebert J, Kujawska M. Biphasic dose-response induced by phytochemicals: Experimental evidence. *J Clin Med* 2020; 9(3): 718. doi:10.3390/jcm9030718
23. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav* 2017; 89: 69–85. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.11.018
24. Karrow NA. Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: Lessons learned from the model inflammation, lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2006; 20(2): 144–158. doi:10.1016/j.bbi.2005.05.003
25. Kenda M, Kočevár Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal plants used for anxiety, depression, or stress treatment: An update. *Molecules* 2022; 27(18): 6021. doi:10.3390/molecules27186021
26. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62(6): 591–599. PMID:22314561.
27. Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus* 2019; 11(9): e5797. doi:10.7759/cureus.5797
28. Lee J, Lee EH, Moon SH. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology. *Qual Life Res* 2019; 28(9): 2325–2339. doi:10.1007/s11136-019-02177-x
29. Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho YC, *et al.* Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus – a mini review. *Int J Mol Sci* 2025; 26(7): 2940. doi:10.3390/ijms26072940
30. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(37): e17186. doi:10.1097/MD.00000000000017186
31. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6): 434–445. doi:10.1038/nrn2639
32. Mahadevan M, Gopukumar K, Gupta R, Morde A, Patni P, Srinivas SS, *et al.* A new ashwagandha formulation (Zenroot™) alleviates stress and anxiety symptoms while improving mood and sleep quality: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Adv Ther* 2025; 42(10): 5238–5254. doi:10.1007/s12325-025-03327-z
33. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988; 14(1): 61–68. doi:10.1016/0165-0327(88)90072-9
34. Majeed M, Nagabhushanam K, Mundkur L. A standardized ashwagandha root extract alleviates stress, anxiety, and improves quality of life in healthy adults by modulating stress hormones: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(41): e35521. doi:10.1097/MD.00000000000035521
35. Majeed M, Nagabhushanam K, Murali A, Vishwanathan DT, Mamidala RV, Mundkur L. A standardized *Withania somnifera* (Linn.) root extract with piperine alleviates the symptoms of anxiety and depression by increasing serotonin levels: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Integr Complement Med* 2024; 30(5): 459–468. doi:10.1089/jicm.2023.0279
36. Mishra DN, Kumar M. Shoden promotes relief from stress and anxiety: A randomized, double-blind, placebo-controlled study on healthy subjects with high stress levels. *Heliyon* 2024; 10(17): e36885. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e36885
37. Mossman SA, Luft MJ, Schroeder HK, Varney ST, Fleck DE, Barzman DH, *et al.* The Generalized Anxiety Disorder 7-item scale in adolescents with generalized anxiety disorder: Signal detection and validation. *Ann Clin Psychiatry* 2017; 29(4): 227–234A. PMID:29069107.
38. Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, Das B, Kar A, Katiyar CK. *Withania somnifera* (L.) Dunal – modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *J Ethnopharmacol* 2021; 264: 113157. doi:10.1016/j.jep.2020.113157
39. Pandit S, Srivastav AK, Sur TK, Chaudhuri S, Wang Y, Biswas TK. Effects of *Withania somnifera* extract in chronically stressed adults: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2024; 16(9): 1293. doi:10.3390/nu16091293
40. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, *et al.* Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med Res Rev* 2021; 41(1): 630–703. doi:10.1002/med.21743
41. Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, *et al.* *Withania somnifera* (L.) Dunal (ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedicinal and toxicological aspects. *Biomed Pharmacother* 2021; 143: 112175. doi:10.1016/j.biopha.2021.112175
42. Philips CA, Valsan A, Theruvath AH, Ravindran R, Oommen TT, Rajesh S, *et al.* Ashwagandha-induced liver injury – a case series from India and literature review. *Hepatol Commun* 2023; 7(10): e0270. doi:10.1097/HJC.0000000000000270
43. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(10): 617–625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9
44. Ribeiro Santiago PH, Nielsen T, Smithers LG, Roberts R, Jamieson L. Measuring stress in Australia: Validation of the Perceived Stress Scale (PSS-14) in a national sample. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1): 100. doi:10.1186/s12955-020-01343-x
45. Rogerson O, Wilding S, Prudenzi A, O'Connor DB. Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2024; 159: 106415. doi:10.1016/j.psyneuen.2023.106415
46. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5): 637–651. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.005
47. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99(16): 2192–2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192
48. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(9): 525–534. doi:10.1038/s41574-019-0228-0
49. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus* 2019; 11(12): e6466. doi:10.7759/cureus.6466
50. Scott AJ, Webb TL, Martyn-St James M, Rowse G, Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2021; 60: 101556. doi:10.1016/j.smrv.2021.101556
51. Siwek M, Woron J, Wrzosek A, Gupało J, Chrobak AA. Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1271776. doi:10.3389/fphar.2023.1271776
52. Smith SJ, Lopresti AL, Fairchild TJ. Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2023; 37(11): 1091–1104. doi:10.1177/02698811231200023
53. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(4): 383–395. doi:10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith
54. Spanakis M, Bakaros E, Papadopoulou SN, Fournarakis A, Symvoulakis EK. Pharmacoepidemiological data on drug–herb interactions: Serotonin syndrome, arrhythmias and the emerging role of artificial intelligence. *Pharmacoepidemiology*. 2025; 4(4): 22. doi:10.3390/pharma4040022

55. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (ashwagandha) on stress and the stress-related neuropsychiatric disorders anxiety, depression, and insomnia. *Curr Neuropsychopharmacol* 2021; 19(9): 1468–1495. doi:10.2174/1570159X19666210712151556
56. Speers AB, Lozano-Ortiz A, Soumyanath A. Quantifying withanolides in plasma: Pharmacokinetic studies and analytical methods. *Nutrients* 2024; 16(22): 3836. doi:10.3390/nu16223836
57. Starr RR. Too little, too late: Ineffective regulation of dietary supplements in the United States. *Am J Public Health* 2015; 105(3): 478–485. doi:10.2105/AJPH.2014.302348
58. Ten Have M, Tuithof M, van Dorsselaer S, de Beurs D, de Graaf R, Batelaan NM, *et al.* How chronic are depressive and anxiety disorders? 9-year general population study using narrow and broad course outcomes. *J Affect Disord* 2022; 317: 149–155. doi:10.1016/j.jad.2022.08.083
59. Todorova V, Ivanov K, Delattre C, Nalbantova V, Karcheva-Bahchevanska D, Ivanova S. Plant adaptogens – history and future perspectives. *Nutrients* 2021; 13(8): 2861. doi:10.3390/nu13082861
60. Zhao L, Zhang Y, Liu J, Hébert JR, Giovannucci E, Zhang X, *et al.* Trends in dietary supplement use among U.S. adults between 2011 and 2023. *Eur J Nutr* 2025; 64(8): 304. doi:10.1007/s00394-025-03825-4