

In quanto biblioteca, la NLM fornisce l'accesso alla letteratura scientifica. L'inclusione in un database NLM non implica l'approvazione o l'accordo con i contenuti da parte di NLM o del National Institutes of Health. [Scopri di più sul nostro disclaimer.](#)



Mary Ann Liebert, Inc. publishers

GIORNALE DI MEDICINA ALTERNATIVA E COMPLEMENTARE

Journals

Search

Alerts

[J Complemento alternativo Med.](#) 1 dicembre 2014; 20(12): 901–908.

PMCID: PMC4270108

doi: [10.1089/acm.2014.0177](https://doi.org/10.1089/acm.2014.0177)

PMID: [25405876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405876/)

Un trattamento alternativo per l'ansia: una revisione sistematica dei risultati della sperimentazione umana riportati per l'erba ayurvedica Ashwagandha (*Withania somnifera*)

[Morgan A. Pratte](#) , BS, ^{1,2} [Kaushal B. Nanavati](#) , MD, ¹ [Virginia Young](#) , MLS, ³ e [Christopher P. Morley](#) , PhD ^{1,4,5}
✉

Astratto

Obiettivo: valutare le sperimentazioni umane riportate esistenti di *Withania somnifera* (WS; nome comune, ashwagandha) per il trattamento dell'ansia.

Design: revisione sistematica della letteratura, con ricerche condotte in PubMed, SCOPUS, CINAHL e Google Scholar da un bibliotecario medico. Inoltre, gli elenchi di riferimento degli studi identificati in questi database sono stati cercati da un assistente di ricerca e le query sono state condotte nel portale di ricerca AYUSH. I termini di ricerca includevano "ashwagandha", "Withania somnifera" e termini relativi ad ansia e stress. I criteri di inclusione erano studi controllati randomizzati sull'uomo con un braccio di trattamento che includeva WS come rimedio per ansia o stress. I membri del team di studio hanno applicato i criteri di inclusione durante lo screening dei record mediante revisione astratta.

Intervento: trattamento con qualsiasi regime di WS.

Misure di risultato: numero e risultati degli studi identificati nella revisione.

Risultati: sono stati vagliati sessantadue abstract; cinque studi sull'uomo hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Tre studi hanno confrontato diversi livelli di dosaggio dell'estratto di WS con placebo utilizzando versioni della Hamilton Anxiety Scale, con due che hanno dimostrato un beneficio significativo di WS rispetto al placebo e il terzo ha dimostrato effetti benefici che si sono avvicinati ma non hanno raggiunto la significatività ($p = 0,05$). Un quarto studio ha confrontato la cura naturopatica con WS rispetto alla psicoterapia utilizzando come risultato i punteggi del Beck Anxiety Inventory (BAI); I punteggi BAI sono diminuiti del 56,5% nel gruppo WS e del 30,5% per la psicoterapia ($p < 0,0001$). Un quinto studio ha misurato i cambiamenti



nei punteggi della scala dello stress percepito (PSS) nel gruppo WS rispetto al placebo; c'è stata una riduzione del 44,0% nei punteggi PSS nel gruppo WS e una riduzione del 5,5% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). Tutti gli studi hanno mostrato un rischio di parzialità poco chiaro o elevato e la progettazione e la segnalazione eterogenee hanno impedito la possibilità di meta-analisi.

Conclusioni: Tutti e cinque gli studi hanno concluso che l'intervento di WS ha portato a maggiori miglioramenti del punteggio (significativamente nella maggior parte dei casi) rispetto al placebo nei risultati su scale di ansia o stress. Le prove attuali dovrebbero essere accolte con cautela a causa di un assortimento di metodi di studio e casi di potenziale bias.

introduzione

I DISTURBI D'ANSIA SONO CONDIZIONI DIFFUSE e invalidanti con una prevalenza una tantum di quasi il 30% negli Stati Uniti.¹ Essendo il disturbo mentale più comune, l'ansia rappresenta un problema urgente che colpisce persone di tutte le età. L'ansia è spesso accompagnata da stress, che è la risposta fisiologica del corpo a minacce mentali o fisiche. Mentre una breve esposizione alla risposta allo stress è pensata per essere un meccanismo di coping benefico, è probabile che lo stress a lungo termine provochi il declino della salute generale e la complicazione delle malattie esistenti. Si cercano continuamente protocolli di trattamento per la gestione dell'ansia e la riduzione dello stress per mitigare l'effetto di questi rischi per la salute prevalenti. Le alternative alle benzodiazepine e ad altri farmaci da prescrizione sono di grande interesse, con l'intenzione di ridurre l'esposizione agli effetti avversi dannosi associati a questi farmaci.

Withania somnifera (WS), ampiamente conosciuta come ashwagandha, è un'erba ayurvedica che ha recentemente ottenuto il riconoscimento come trattamento per l'ansia e lo stress negli Stati Uniti. Sebbene sia stato usato per secoli in India come rimedio ad ampio spettro, solo di recente la WS è stata oggetto di indagine in ambienti di laboratorio. WS è classificato come integratore a base di erbe antinfiammatorio,^{2,3} antiossidante.⁴ Queste proprietà curative ipotizzate hanno portato a un uso diffuso della WS nella medicina ayurvedica, ed è stata studiata come trattamento per varie condizioni di salute.

Ad esempio, sono state documentate implicazioni terapeutiche per tumori cancerosi⁴ e malattie neurodegenerative.⁵ L'erba è anche classificata come adattogeno, che indica la sua capacità di regolare i processi fisiologici e quindi stabilizzare la risposta del corpo allo stress.² WS esercita un effetto ansiolitico negli animali e nell'uomo.^{5,6} Uno studio ha esaminato gli effetti di un estratto standardizzato di WS sullo stress cronico nei ratti esposti a una procedura di shock;⁷ i ricercatori hanno concluso che i ratti trattati con l'estratto di WS hanno risposto meglio ai sintomi di stress cronico indotto.⁷ In un'indagine simile, WS ha aumentato la tolleranza allo stress tra gli animali sottoposti a uno stress test di nuoto in acque fredde.⁸ WS ha anche dimostrato di avere effetti sull'ansia simili a quelli delle benzodiazepine standard. Dopo aver sperimentato una serie di eventi che producono ansia, WS ha generato effetti analoghi rispetto al lorazepam nei ratti.⁹ I risultati di questo particolare studio indicano che l'integrazione a base di erbe è altrettanto efficace nella gestione dell'ansia quanto lo sono i farmaci da prescrizione standard, senza gli effetti avversi dannosi, in un modello di roditore.

Man mano che le pratiche ayurvediche, come la somministrazione di erbe, acquisiscono gradualmente sempre più sostegno nelle cure primarie, la necessità di valutare l'uso di sostanze vegetali nella gestione di condizioni specifiche diventa più acuta.¹⁰ Diversi studi clinici sull'uomo sono stati intrapresi alla luce dei risultati prospettici della ricerca WS su modelli animali. Pertanto, l'obiettivo principale della revisione sistematica della letteratura qui descritta era identificare e valutare tutte le prove pubblicate derivate da studi sull'uomo di WS come trattamento per ansia e stress.

Materiali e metodi

Strategia di ricerca

Un bibliotecario medico (VY) ha eseguito le ricerche bibliografiche complete dei seguenti database: PubMed, SCOPUS e CINAHL. La ricerca su PubMed ha utilizzato i seguenti termini: ("Ashwagandha" [Concetto supplementare] OR "Ashwagandha" [Tutti i campi] OR "withania" [Termini MeSH] OR "withania" [Tutti i campi]) AND ("humans" [Termini MeSH] E inglese [lang]). Questa ricerca di base è stata poi combinata con ricerche più specifiche di combinazioni di termini di salute mentale, come "ansia" e "comportamento". La ricerca SCOPUS è stata condotta utilizzando quanto segue: TITLE-ABS-KEY(ashwagandha) OR TITLE-ABS-KEY(withania) AND TITLE-ABS-KEY(human) AND (salute mentale OR comportamento OR umore OR ansia) AND TITLE-ABS-KEY(studio clinico O studio controllato randomizzato) AND (LIMIT-TO(LINGUA, "Inglese")). CINAHL è stato cercato utilizzando i termini "ashwagandha" O "withania" E "umano" con i limiti della revisione paritaria e l'esclusione dei record MEDLINE. Ulteriori sforzi sono stati compiuti attraverso le ricerche di Google Scholar sui "disturbi d'ansia di Ashwagandha" e la ricerca di citazioni. Ricerche generali su Google e nel portale di ricerca AYUSH¹¹⁻¹³ sono stati eseguiti per valutare l'estensione della letteratura grigia o inedita sull'argomento.

Criteri di inclusione/esclusione

Gli studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione se classificati come studi controllati randomizzati sull'uomo con un braccio di trattamento che includeva WS come metodo per alleviare l'ansia o lo stress. Gli studi sono stati esclusi se i risultati non includevano esiti su ansia o stress. Sono stati esclusi anche gli studi sugli animali, nonché eventuali revisioni sistematiche o rapporti sugli usi di WS. Infine, sono stati considerati solo gli studi pubblicati in lingua inglese.

Revisione dei record

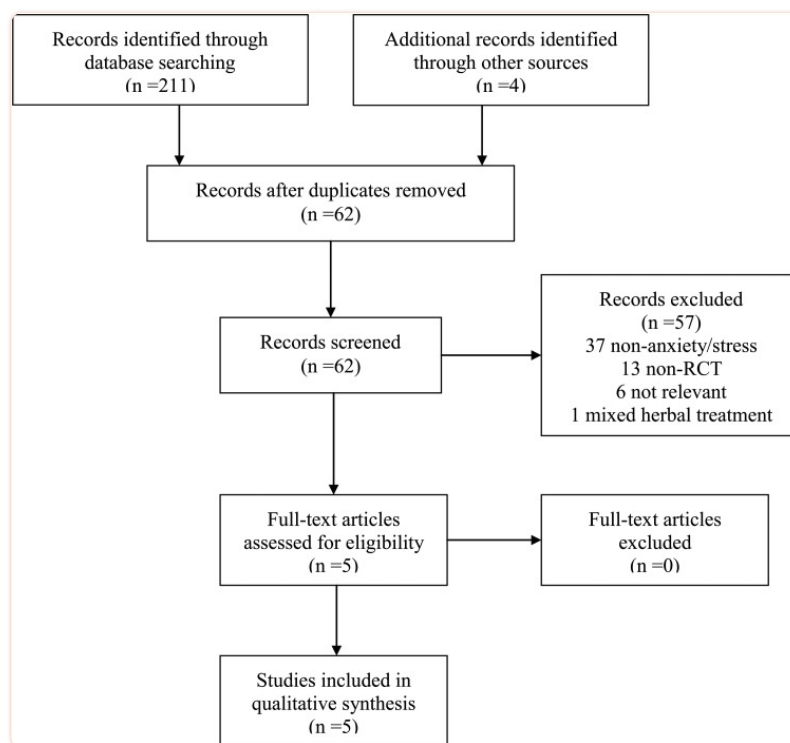
I record recuperati dalle ricerche nel database sono stati esaminati dai membri del gruppo di studio per determinare l'ammissibilità. I record sono stati esaminati da un autore (MAP), selezionando titoli e abstract. Se ritenuto pertinente, è stata quindi eseguita una revisione del testo completo da parte di tre autori (MAP, KLN, CPM) e una decisione finale sullo stato di inclusione è stata stabilita attraverso una discussione aperta e il consenso.

Gli studi che alla fine sono stati selezionati per l'inclusione sono stati rivisti integralmente e i dati di interesse sono stati estratti da un autore (MAP); i dati estratti sono stati poi confrontati con i testi originali da un secondo autore (CPM). I dati raccolti da ogni studio includevano un campione di partecipanti, la durata dello studio, il metodo di dosaggio/controllo del WS, le mi-

sure dei risultati, i risultati dello studio e le minacce alla validità. Il team di studio ha quindi compilato e valutato i dati degli studi inclusi. La validità e il rischio di bias per ciascuno studio sono stati valutati utilizzando lo strumento di rischio di bias della Cochrane Collaboration. [14](#)

Risultati

Un totale di 211 record sono stati restituiti dalla ricerca completa del database. Inoltre, quattro record sono stati identificati tramite fonti al di fuori della ricerca principale: due tramite la ricerca nell'elenco dei riferimenti e due tramite la ricerca generale su Google. Non sono stati identificati ulteriori studi tramite il portale di ricerca AYUSH. Dopo l'eliminazione dei duplicati, un totale di 62 record è stato sottoposto a screening per l'idoneità. [Figura 1](#) descrive ulteriormente il processo di selezione degli studi. Dopo il completamento dello screening, cinque studi sull'uomo hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati selezionati per la revisione sistematica. Le informazioni farmacologiche di base [15](#) sono presentate in [Tabella 1](#), e le caratteristiche della sperimentazione clinica sono visualizzate in [Tavolo 2](#). Ogni studio è riassunto di seguito.



FIGO. 1.

Diagramma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) dei risultati della ricerca dalla revisione sistematica.

TABELLA 1.

PANORAMICA DEI DETTAGLI FARMACOLOGICI PRESENTATI IN CIASCUNO DEI CINQUE STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE SISTEMATICA

| <i>Studio</i> | <i>Tipo/forma</i> | <i>Dose</i> | <i>Composizione del prodotto</i> | <i>Marca/estratto (nome del produttore)</i> | <i>Appunti</i> |
|---|--|--|---|--|--|
| Andrade et al., 2000 16 | estratto etanolico; Compresse da 250mg | Due compresse da 250 mg, due volte al giorno (1000 mg/die) | Non data | Non data | Aggiustamento della dose dopo la settimana 2; minimo 2 e massimo 10 compresse al giorno |
| Auddy et al., 2008 17 | Estratto standardizzato di radici e foglie di WS (WSE); Capsule di gelatina dura codificate da 125 mg e 250 mg | Una capsula da 125 mg una volta al giorno (125 mg/die) Una capsula da 125 mg due volte al giorno (250 mg/die) Una capsula da 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) | Standardizzato a un minimo dell'8% di glicosidi withanolidi e del 32% di oligosaccaridi, withaferin A | Sensoril® (Natreon, Inc.) Essentra® (NutraGenesis, LLC) | Prodotto derivato dalla withaferina A e dal corrispondente chemotipo geneticamente uniforme con predominanza del glicoside withanolide, coltivato nelle province centrali e settentrionali dell'India Radice WS e materiale fogliare trattato utilizzando un protocollo di estrazione a base acquosa e valutato mediante analisi cromatografica su strato sottile ad alte prestazioni |

WS, *Withania somnifera*.

TABELLA 2.

PANORAMICA DEI CINQUE STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE SISTEMATICA

| Studio | Campione (n) | Durata | Dosaggio WS | Regime di controllo | Misure di risultato | Risultati | Rischi di bias |
|---|-----------------------------|--------------------------|---|-----------------------------|--|---|---|
| Andrade et al., 2000 16 | 39 (15 femmine, 24 maschi) | 6 settimane (42 giorni) | 1000 mg/die (250 mg per compressa); dose aggiustata dopo la settimana 2 | Placebo due volte al giorno | Primario: HAM Secondario: GRS, SAFTEE | Risposta dell'88,2% nel gruppo WS rispetto al gruppo placebo (p = 0,026) | Rischi di bias: Dosaggio, incompletezza dei dati, rischio di selezione, rischio di bias del campione, rischio di bias del trattamento, rischio di bias della valutazione, rischio di bias del follow-up |
| Auddy et al., 2008 17 | 130 (35 femmine, 95 maschi) | 60 d | 125 mg/giorno, 250 mg/giorno, 500 mg/giorno | Placebo due volte al giorno | Primario: mHAM-A Secondario: biomarcatori | Diminuzione significativa dose-dipendente della somma media del punteggio mHAM-A (p <0,001) | Rischi di bias: Rischio di bias della selezione, rischio di bias del campione, rischio di bias del trattamento, rischio di bias della valutazione, rischio di bias del follow-up |
| Cooley et al., 2009 18 | 81 (51 femmine, 30 maschi) | 12 settimane (84 giorni) | 600 mg/die con consulenza | PT: CBT+placebo | Primario: BAI Secondario: SF-36, FQ, MY-MQD | I punteggi finali BAI sono diminuiti del 56,5% nel | Rischi di bias: Rischio di bias della selezione, rischio di bias del campione, rischio di bias del trattamento, rischio di bias della valutazione, rischio di bias del follow-up |

Rischio di bias valutato utilizzando lo strumento Cochrane Collaboration.

HAM, scala dell'ansia di Hamilton; GRS, scala di valutazione globale; SAFTEE, Valutazione sistematica per gli effetti emergenti del trattamento; mHAM-A, scala di ansia di Hamilton modificata; CBT, terapia cognitivo-comportamentale; BAI, Beck Anxiety Inventory; SF-36, modulo breve 36; FQ, questionario sulla fatica; MY-

Sintesi delle prove

I partecipanti al gruppo sperimentale di Andrade et al. [A16](#) è stato chiesto di assumere una dose giornaliera di WS di 1000 mg e al gruppo di controllo è stata prescritta una compressa di placebo. I partecipanti sono stati valutati tramite la Hamilton Anxiety Scale (HAM) e la Global Rating Scale (GRS) al basale, alla settimana 2 e alla settimana 6; una valutazione sistematica per gli effetti emergenti dal trattamento (SAFTEE) alle settimane 2 e 6. La risposta clinica è stata codificata come una riduzione del punteggio HAM a 12 o meno, con un GRS associato (sia dal soggetto che dal valutatore) non superiore a 1. settimana 6, 15 dei 17 partecipanti all'intervento sono stati classificati come rispondenti ai criteri per la risposta, con solo 8 dei 16 partecipanti di controllo che hanno mostrato una risposta ($p=0,026$). Le differenze nelle variazioni dei punteggi grezzi per tutti gli strumenti (HAM, GRS, SAFTEE) tendevano a favorire il farmaco sperimentale, ma in ogni caso non erano significative al livello di 0,05. La validità dei risultati è discutibile considerando la piccola dimensione del campione ($n = 39$), un tasso di abbandono di quasi il 50% e una breve durata dello studio (6 settimane). Gli effetti avversi sono stati considerati minori e la sospensione del trattamento è stata descritta come di gravità lieve, verificandosi sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo.

Auddy et al. [17](#) randomly assigned 130 participants into three treatment groups (125 mg once daily, 125 mg twice daily, and 250 mg twice daily) and one control group (placebo). Participants received treatment for 60 days and were assessed by a modified HAM in addition to various biomarkers. A significant dose-dependent improvement in all major outcome measures was observed when compared to a placebo control. This manufacturer-funded trial raises concerns of reporting bias by its authors, who are also employees of the company. Participants and dropouts reported no adverse or withdrawal effects.

Cooley and colleagues' study [18](#) was composed of 81 participants distributed into the naturopathic care (NC) group or the psychotherapy (PT) group. Participants in the NC group received weekly counseling sessions from a naturopathic doctor and daily WS dosages of 600 mg, while the PT group received cognitive-behavioral therapy (CBT) sessions and placebo. Beck Anxiety Inventory (BAI) scores decreased significantly in the NC group compared with the PT group; mean changes in the BAI were -13.31 points in the NC group and -7.15 points in the PT group ($p=0.004$). Because the care providers could not be blinded to participant distribution, the results may be flawed by performance bias. Adverse effects did not differ between the two groups, and the participants indicated that all reported reactions were mild.

Chandrasekhar et al. [19](#) enrolled 64 participants in a 60-day clinical trial that compared 600 mg of WS per day with placebo. Significant differences were found for all outcome measures, including scores on the Perceived Stress Scale ($p<0.0001$), the General Health Questionnaire ($p<0.0001$), and levels of cortisol in the bloodstream ($p=0.0006$). The validity of the study may have been compromised by a small sample size ($n=64$). The authors reported no serious adverse events; they describe WS as a safe and well-tolerated medicinal herb.

The treatment group in Khyati and Anup's study²⁰ received the highest WS dose of all evaluated studies (12,000 mg/d) but resulted in mostly nonsignificant differences on HAM scores compared with the placebo group. The only item that WS participants scored significantly higher on was for "anxious mood" ($p < 0.001$). No adverse drug reactions were reported during treatment.

Primary outcome measures of anxiety or stress varied among the selected trials. Three studies used versions of the HAM,^{16,17,20} one used the BAI,¹⁸ and the remaining used the Perceived Stress Scale.¹⁹ Analysis of primary outcome measures for most trials revealed significant differences between the WS groups and control groups. The primary outcomes for all studies were patient-reported measures of anxiety and stress. Secondary measures, such as additional questionnaires and biochemical markers, showed significant differences between intervention and control groups. All trials concluded that WS is a safe herbal supplement for general use because of the lack of severity and frequency of adverse effects.

Threats to validity

The study design of Cooley and colleagues' trial¹⁸ comparing NC and PT may have subjected the results to performance bias. Care providers were aware of the distribution of participants into the study groups. The naturopathic doctors (NC providers) and cognitive-behavioral therapists (PT providers) could not be blinded, which may have affected their counseling performance. The differences in therapy composition (NC versus PT) and lack of a true control group made it impossible to isolate the effects of each aspect of treatment. The internal validity for this particular study is therefore limited, and it cannot be claimed that the findings were due exclusively to administration of WS.

Auddy et al.¹⁷ were funded by Natreon Inc. to perform a trial on the company's patented WS extract with trade names of Essentra and Sensoril. The circumstances present a conflict of interest for the authors and may have heightened their incentive to selectively report only the findings that would promote the herbal products of Natreon Inc. Recognition that two of the authors are also employees for the WS manufacturing company further increases the possibility of reporting bias.

Small sample sizes are a concern for some studies; notably those of Andrade et al. ($n=39$)¹⁶ and Chandrasekhar et al. ($n=64$).¹⁹ In addition, three trials had dropout rates above 20%.¹⁶⁻¹⁸ Most trials discussed are methodologically flawed and underpowered. The proclaimed results should therefore be interpreted with caution. The current evidence is insufficient to declare a definitive conclusion on the efficacy of WS. However, the herbal supplement has shown therapeutic potential, and further study is warranted to affirm its standing as a treatment for anxiety and stress relief.

Discussion

This systematic review aimed to collect and assess data from human randomized controlled trials on the effectiveness of WS as a treatment for anxiety and stress. Study design and outcomes varied widely among the five selected studies. The general finding among these studies was that WS produced favorable results when compared with a placebo. The one study that

approached, but failed to achieve, significance for its primary outcome measure had the shortest trial duration and smallest sample size.¹⁶ The remaining four trials showed significant differences between WS and placebo when examining anxiety and stress relief outcomes.

However, the strength of trial results may be very limited by factors of potential bias. The methods of Cooley et al.¹⁸ prevented blinding of the care providers, allowing greater chance for performance bias. Suggestion of reporting bias in Auddy et al.¹⁷ was indicated by conflicts of interest between the authors and the company funding the trial. Another factor to consider in evaluating the results is that the primary outcomes for all included studies were classified as patient-reported measures. Future studies may benefit from adding blinded diagnostic interviews to gain non-patient-rated information as a comparison. Additionally, the use of such biomarkers as salivary amylase and serum cortisol levels would provide further objective measures and differentiation between the studied populations. None of the studies attained a low risk-of-bias rating according to Cochrane criteria,¹⁴ and the mildly favorable outcomes reported in this review should be understood in the context of an unclear, and probably moderate to high, risk of bias across these studies.

None of the trials in this review reported significant adverse effects of WS. All effects reported by participants were mild and did not differ in duration or severity when compared with results in the placebo groups. The conclusion that WS is a safe herbal supplement for general use agrees with findings from a recent evaluation of the tolerability and safety of WS in human participants.²¹ Additional research is needed to determine standardization of WS supplements and dosage recommendations.

Limitations

One major limitation of this review is the shortage of studies included for assessment. A Google Scholar search and a general Google search were performed, as was a search with appropriate terms in the AYUSH Research Portal, which covers Indian Ayurvedic literature. These were done in addition to the main database searches with the aim of extending the field of review into the grey literature, but only one further study was revealed (via Google). All five trials that were considered had been implemented outside of the United States: four in India and one in Canada. Therefore, additional trials may exist in other countries but may be inaccessible, not yet published, or written in a language other than English.

Other limitations to the review include the deficiency of qualifying trials and the diversity of methods and outcomes among them. Performing a meta-analysis was highly impractical, which ultimately limited the ability to sufficiently compare study results. The studies used different dosages of WS, different control methods, and different methods of assessment and did not report findings consistently across the group. The findings should be interpreted with caution because of the great degree of variability in WS administration routines. Search efforts should be expanded in future literature reviews to strengthen the collection of evidence for this subject. In addition, this review began as a clinical inquiry, in the context of Western (U.S.) medical practice, and we focused on the use of WS in Western medical practice. Given the resources available to us, as well as the heterogeneity visible even in the small number of studies identified, the authors chose not to introduce even greater heterogeneity into the review by incorporating Ayurvedic equivalent disease categories, non-Western formulations, and so forth. In addition, the protocol was not entered into any registry of systematic reviews before its incep-

tion. A full-scope review (i.e., one including a larger dedication of resources to exhaustively search additional terms, Ayurvedic databases,^{12,13,22,23} and other sources) should be registered in advance with a systematic review registry, such as the Cochrane Collaboration¹⁴ or PROSPERO.²⁴

Any future review effort might also consider expanding the inclusion criteria. WS may be included in multiherbal supplements, and study designs that did not include a control group were excluded. Our inclusion/exclusion criteria and search methods may have excluded articles which may nevertheless add additional information to the picture. One example of such an excluded article would be the single-arm study of the WS-containing herbal combination product OCTA[®], which was conducted by Seely and Singh roughly a decade ago.²⁵ A broader-scope review may also be able to address additional issues, such as herb-drug and herb-herb interactions, which are also of clinical significance. The studies included in this review simply reported upon adverse events but did not delve into interactions.

The review was precipitated by the fact that WS has anecdotally been appearing more in Western practice contexts, where it is unfortunately difficult for a physician with allopathic or osteopathic training to interact with a physician trained in Ayurvedic medicine. In an Indian context, Ayurvedic physicians follow clearly defined guidelines, and research on Ayurvedic medications is often conducted in consultation with an Ayurvedic physician. The articles that were included were not thoroughly assessed for, and generally did not discuss, this aspect of study design. While the current study team did not include an Ayurvedic physician, it did include a family physician with additional board certification in integrative medicine, along with a PhD-level researcher with experience in designing studies and in conducting reviews, a medical librarian, and a public health student with interests in complementary and alternative medicine.

A final limit is the lack of a meta-analysis. The initial hope was that the extracted data would be more amenable, but this intention was abandoned as soon as the set of included articles became apparent. With four different outcome measures and five different dose/formulation/control intervention combinations, it was quickly apparent that a meta-analysis would not be possible.

Clearly, the systematic review must be considered within limits. However, despite the limitations listed above, this review appears to have systematically identified all controlled trials of WS for anxiety that have been published in indexed Western medical journals by mid-2014.

Conclusions

The present review revealed a limited number of human clinical trials testing WS as a treatment for anxiety and stress. The range of study design and outcome measures, as well as the identified sources of bias, should be considered while analyzing the given findings. Those that qualified for inclusion offered somewhat promising but early, and possibly biased, results. Most studies concluded with significant improvement in symptoms for the WS group when compared to a variety of controls, including placebo and psychotherapy. While WS appears to alleviate these prevalent conditions in these limited controlled trials, additional research in larger samples and in more clinical contexts is essential to validate its therapeutic capabilities for widespread use.

Acknowledgments

This study was partially funded by Health Resources and Services Administration AAU grant D54HP05462 (C.P.M, principal investigator). The authors are grateful for the input and feedback of Dr. John Epling, chair, Department of Family Medicine, SUNY Upstate Medical University.

Author Disclosure Statements

No competing financial interests exist.

References

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al.. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593–602 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Provino R. The role of adaptogens in stress management. *Aust J Med Herbal* 2010;22:41–49 [[Google Scholar](#)]
3. Alramadhan E, Hanna MS, Hanna MS, et al.. Dietary and botanical anxiolytics. *Med Sci Monit* 2012;18:RA40–8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Mishra L-C, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): a review. *Altern Med Rev* 2000;5:334–346 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Singh N, Bhalla M, de Jager P, Gilca M. An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011;8(5 Suppl):208–13 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. *CNS Drugs* 2013;27:301–19 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Bhattacharya S, Muruganandam A. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:547–555 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Archana R, Namasivayam A. Antistressor effect of *Withania somnifera*. *J Ethnopharmacol* 1998;64:91–93 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Sairam K, Ghosal S. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine* 2000;7:463–9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Sharma H, Chandola HM, Singh G, Basisht G. Utilization of Ayurveda in health care: an approach for prevention, health promotion, and treatment of disease. Part 2—Ayurveda in primary health care. *J Altern Complement Med* 2007;13:1135–50 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ayush Research Portal [homepage on Internet]. Online document at: <http://ayushportal.nic.in/>, accessed August 26, 2014
12. Narahari SR, Aggithaya MG, Suraj KR. A protocol for systematic reviews of Ayurveda treatments. *Int J Ayurveda Res* 2010;1:254–267 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Narahari SR, Aggithaya MG, Suraj KR. Conducting literature searches on Ayurveda in PubMed, Indian, and other databases. *J Altern Complement Med*. 2010;16:1225–1237 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Higgins J, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Online document at: <http://handbook.cochrane.org/>, accessed August 26, 2014

15. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al.. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Andrade C, Aswath A, Chaturvedi SK, Srinivasa M, Raguram R. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy of an ethanolic extract of *Withania somnifera*. *Indian J Psychiatry*. 2000;42:295–301 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Auddy B, Hazra J, Mitra A, Abedon B, Ghosal S. A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Neutraceut Assoc* 2008;11:50–56 [[Google Scholar](#)]
18. Cooley K, Szczerko O, Perri D, et al.. Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. *PLoS One* 2009;4:e6628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med* 2012;34:255–262 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Khyati S, Anup T. A randomized double blind placebo controlled study of ashwagandha on generalized anxiety disorder. *Int Ayurvedic Med J* 2013;1:1–7 [[Google Scholar](#)]
21. Raut AA, Rege NN, Tadvi FM, et al.. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in healthy volunteers. *J Ayurveda Integr Med* 2012;3:111–114 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Narahari SR, Ryan TJ, Bose KS, Prasanna KS, Aggithaya GM. Integrating modern dermatology and Ayurveda in the treatment of vitiligo and lymphedema in India. *Int J Dermatol* 2011;50:310–334 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Narahari SR, Ryan TJ, Aggithaya MG, Bose KS, Prasanna KS. Evidence-based approaches for the Ayurvedic traditional herbal formulations: toward an Ayurvedic CONSORT model. *J Altern Complement Med* 2008;14:769–776 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. University of York Centre for Review and Dissemination. PROSPERO. International Prospective Register of Systematic Reviews [homepage on Internet]. Online document at: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>, accessed August26, 2014
25. Seely D, Singh R. Potenziale adattogeno di un prodotto per la salute naturale a base di erbe: relazione su uno studio clinico longitudinale. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007; 4 :375–380 [[articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]