

Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Biegunka podróżnych

Travelers' diarrhea

STRESZCZENIE

Biegunka podróżnych występuje rocznie u około 30–70% osób podróżujących do krajów o niższym standardzie higienicznym, zwłaszcza do strefy tropikalnej i subtropikalnej. Do zakażenia dochodzi podczas podróży lub w miejscu docelowym. Droga zakażenia jest fekalno-oralna przez skażoną patogenami wodę, pokarm lub przez brudne ręce. Chorobę powodują enteropatogeny, w 80% przypadków bakterie, najczęściej enterotoksyczne (ETEC) i enteroagregacyjne (EAEC) szczepy *Escherichia coli*. Objawy są podobne do występujących w innych ostrych infekcjach przewodu pokarmowego: 2–3-dniowa biegunka z wodnistymi stolcami, rzadko krwawymi. U większości chorych nie jest konieczne przeprowadzenie badań diagnostycznych. Podstawowe znaczenie w zapobieganiu ma mycie rąk przed jedzeniem i unikanie pokarmów oraz wody z nieznanego źródła. Zaleca się: mycie i obieranie owoców ze skórki, unikanie surowych warzyw i sałatek, napojów z lodem, picie wody butelkowanej, spożywanie gorących potraw i napojów. Szczegółowe

zalecenia dla podróżujących są dostępne na stronach internetowych Głównego Inspektora Sanitarnego (www.gis.gov.pl). Ogólnie nie zaleca się prewencji antybiotykowej, choroba jest samoograniczająca i krótkotrwała. Prewencja jest jednak wskazana u osób obciążonych dużym ryzykiem ciężkiej biegunki oraz u tych, u których biegunka może utrudnić wykonywanie czynności zawodowych. Polega na 3-dniowej terapii antybiotykiem (rifaksymina, fluorochinolon) lub probiotykiem (np. *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*). Leczenie biegunki podróżnych obejmuje: nawodnienie chorego (np. WHO-ORS, inne komercyjne płyny nawadniające), podanie leków zmniejszających liczbę wypróżnień (loperamid) oraz antybiotyków (rifaksymina lub fluorochinolon). Zaleca się jednodniową głodówkę i przyjmowanie płynów, a w miarę ustępowania objawów poszerzenie diety według ogólnych zasad leczenia ostrej infekcji przewodu pokarmowego.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 3
121–126**

Słowa kluczowe: biegunka podróżnych, biegunka, zapobieganie

ABSTRACT

Travelers' diarrhea occurs in about 30–70% persons travelling to countries with low hygienic standards, particularly to tropical and subtropical regions. Infection appears during the journey or on first days of stay in other country. The route of infection is fecal-oral through the infected water or food or contaminated hands. Disease is caused by enteropathogens, in 80% of cases by bacteria, most commonly by enterotoxic (ETEC) and enteroaggregative (EAEC) *Escherichia coli*. Symptoms are similar to those of other acute gastrointestinal infections with 2–3-day lasting diarrhea with watery stools, rarely bloody stools. In the majority of patients there is no need to perform diagnostic tests. In prevention of the disease the most important measures are hand washing before meal and avo-

iding of water and food of unknown origin. It is recommended to wash and peel out fruits, avoid raw vegetables and salads, and liquids with ice, drink only bottled or hot liquids, and eat hot meals. Detailed recommendations for travelers can be obtained on the websites of institutions dealing with diseases prevention (in Poland: www.gis.gov.pl). Antibiotic prevention is not routinely recommended because travelers' diarrhea is a self-limited and usually short-lasting disease. Prevention with rifaximin or fluoroquinolones or probiotics (eg. *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*) is indicated only in persons with chronic diseases and risk of severe diarrhea or in persons travelling in business purposes. Treatment of travelers' diarrhea includes: oral hydration with WHO-ORS or other commercially available solutions, drugs decreasing the number of stools (loperamide), and antibiotics (rifaximin or fluoroquinolones). It is recommended to fast for

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Tomasz Mach
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii,
Katedra Gastroenterologii,
Hepatologii i Chorób Zakaźnych,
CMUJ, Kraków
ul. Śniadeckich 5,
31–531 Kraków
tel.: 12 424 73 40,
faks: 12 424 73 80,
e-mail: tmach@su.krakow.pl

one day, with subsequent introduction of diet according to general rules of treatment of acute gastrointestinal infection.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 3, 121–126

Key words: travelers' diarrhea, diarrhea, prevention

WSTĘP

Podróżowanie, poza przyjemnością związaną z poznawaniem świata lub koniecznością realizowania planów zawodowych, stwarza wiele niedogodności i zagrożeń, w tym także zdrowotnych. Jednym z takich, które może poważnie zakłócić plany w podróży, jest ostra infekcja przewodu pokarmowego, manifestująca się zwykle krótką, ale niekiedy bardzo trudną do opanowania biegunką.

Biegunką podróźnych określa się zespół objawów spowodowanych zakażeniem przewodu pokarmowego, który występuje u osoby podróżującej z krajów o wyższym standardzie sanitarno-higienicznym do krajów o niższym standardzie, zwłaszcza w rejonach strefy tropikalnej i subtropikalnej [1–3].

EPIDEMIOLOGIA

Biegunka podróźnych jest najczęstszym problemem medycznym osób wyjeżdżających do innych krajów, zwłaszcza o niskim poziomie higieny. Przemawiają za tym obserwacje ponad 15 mln Amerykanów podróżujących rocznie w celach turystycznych do Meksyku. U 25–50% z nich występuje biegunka podróźnych, z czego około 30% ma objawy wymagające pozostania w łóżku, a 40% musi zmienić zaplanowane czynności [4]. Brakuje jakichkolwiek danych na temat częstości zachorowań na biegunkę podróźnych u Polaków. Wynika to głównie z niezgłaszania tych krótkotrwałych zachorowań lekarzom i pracownikom służb sanitarno-epidemiologicznych (według obowiązujących przepisów zachorowanie na biegunkę wymaga zgłoszenia do lokalnej stacji sanitarno-epidemiologicznej).

Do zakażenia dochodzi podczas podróży lub częściej po przybyciu do miejsca docelowego. Droga zakażenia jest doustna, czyli tak zwana fekalno-oralna, przez skażoną czynnikami infekcyjnymi wodę (najczęściej wirusy), pokarm lub przez brudne ręce.

Biegunka podróźnych jest spowodowana przez enteropatogeny, w 80% przypadków bakterie, najczęściej szczepy *Escherichia coli* enterotoksyczne (ETEC, *enterotoxigenic Escherichia coli*) lub enteroagregacyjne (EAEC, *en-*

teroaggregative Escherichia coli), a u 5–8% norowirusy [1, 2, 4]. Czynniki etiologiczne biegunki podróźnych podano w tabeli 1.

Według niektórych danych na biegunkę podróźnych zapada rocznie około 30–70% podróżujących [2], a częstość jej występowania zależy od regionu docelowego. W tabeli 2 podano regiony świata o zwiększonym ryzyku zapadalności na biegunkę podróźnych. Ponieważ zagrożenie tą chorobą jest różne, co wiąże się przede wszystkim ze stanem sanitarno-higienicznym, dbałością o czystą wodę i pokarmy oraz warunkami życia, stąd ryzyko to dzieli

Tabela 1. Czynniki etiologiczne biegunki podróźnych [4]

Patogen	Częstość (%)
Bakterie	40–60
<i>Escherichia coli</i> szczep enterotoksyczny (ETEC)	15
<i>Escherichia coli</i> szczep enteroagregacyjny (EAEC)	10
<i>Campylobacter jejuni, coli</i>	10
<i>Shigella shigae</i>	< 5
<i>Escherichia coli</i> szczep inwazyjny (EIEC)	< 5
<i>Salmonella sp.</i>	< 5
<i>Vibrio cholerae</i>	< 5
<i>Aeromonas</i>	
Wirusy: norowirusy, rotawirusy, kaliciwirusy	5–10
Pierwotniaki	< 5
<i>Giardia lamblia</i>	< 5
<i>Entamoeba histolytica</i>	< 5
<i>Cryptosporidium</i>	< 5
<i>Cyclospora cayatanensis</i>	< 5
Dwa i więcej patogenów	15–33
Niezidentyfikowany	40

Tabela 2. Ryzyko zachorowania na biegunkę podróżnych w zależności od rejonu świata [3, 4]

Rejon świata	Ryzyko zachorowania	Częstość zachorowań (%)
Australia, Japonia, Nowa Zelandia, Europa Północna i Zachodnia, Kanada, niektóre kraje karaibskie, Stany Zjednoczone	Małe	8
Europa Środkowa i Wschodnia, Portugalia, Grecja, kraje bałkańskie, Rosja, Chiny, Izrael, Afryka Południowa, wyspy Pacyfiku, większość wysp karaibskich (np. Jamajka), Argentyna i Chile, Tajlandia	Średnie	10–20
Afryka, Ameryka Łacińska, Azja Południowa, Bliski Wschód	Duże	40–50

się na małe, średnie i duże [1, 3, 4]. Podział ten ma pewne implikacje praktyczne przy planowaniu podróży i zabezpieczeniu się przed nieoczekiwanym zagrożeniem zdrowotnym.

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny biegunki podróżnych nie różni się od innych ostrych infekcji przewodu pokarmowego. A więc jest to jedno- lub kilkudniowa biegunka z 3–5 wodnistymi stolcami dziennie. Około 20% chorych ma więcej, bo 6–15 stolców, rzadko są krwawe, natomiast mogą im towarzyszyć bóle kurczowe brzucha, parcia na stolec. Objawy pojawiają się nagle, zwykle po 2–3 dniach po przybyciu do celu podróży [4]. Objawy biegunki podróżnych i częstość ich występowania podano w tabeli 3 [4].

ROZPOZNAWANIE

Rozpoznawanie biegunki podróżnych jest proste. Należy uwzględnić związek wystąpienia objawów z podróżą zagraniczną w rejon o niższym standardzie higienicznym. Ta zwykle łagodna, jedno- lub kilkudniowa, samoograniczająca, chociaż znacznie utrudniająca podróż choroba, może być jednak bardzo groźna u starszych osób z przewlekłymi chorobami i podatnych na zakażenia. W przeważającej liczbie zachorowań nie jest konieczne przeprowadzenie badań diagnostycznych ani wykonywanie morfologii krwi, analiz biochemicznych czy badań mikrobiologicznych. Badania te są jednak zalecane w cięższych zachorowaniach, gdy występuje biegunka krwawa, gorączka i znaczne pogorszenie stanu chorego.

Należy dodać, że u około 3–10% osób, które przeszły epizod zachorowania na biegunkę podróżnych, występuje poinfekcyjny zespół jelita drażliwego [1, 2].

Tabela 3. Objawy biegunki podróżnych [4]

Objaw	Częstość (%)
Wzdęcia	79
Oslabienie	74
Bóle kurczowe brzucha	68
Nudności	61
Gorączka	56
Bóle brzucha	55
Utrata apetytu	53
Bóle głowy	39
Dreszcze	38
Bóle okolicy krzyżowej	35
Wymioty	29
Bóle stawowe	23

ZAPOBIEGANIE

Podstawowe znaczenie w zapobieganiu biegunce podróżnych ma higiena rąk i posiłków [3]. Obowiązuje mycie rąk przed jedzeniem i przygotowywaniem posiłków, unikanie pokarmów i wody z nieznanego źródła (np. uliczne stragany), nie do końca pewne jest picie wody nawet w hotelach w krajach strefy tropikalnej i subtropikalnej. Należy myć i obierać owoce ze skórki, unikać spożywania surowych warzyw i sałatek oraz napojów z lodem. Z zimnych płynów zaleca się picie wody butelkowanej i butelkowanych napojów gazowanych, w tym na przykład coca-coli i piwa, spożywanie gorących potraw (gotowanych co najmniej w temp. 60°C; wyjątkiem są dżemy,

syropy, miód) [1, 3, 4]. Ponadto zaleca się picie gorących napojów (kawa, herbata), unikanie sosów przechowywanych w temperaturze pokojowej. Szczegółowe zalecenia dotyczące higieny żywienia w podróży można znaleźć na omawiających te zagadnienia stronach instytucji międzynarodowych lub krajowych, jak na przykład www.who.int/ith/en, www.cdc.gov/travel, czy zaleceń Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce: www.gis.gov.pl. Należy zauważyć, że mimo tych na ogół dobrze opracowanych, praktycznych uwag dla podróżujących, zaleceń dotyczących profilaktyki biegunki podróży nie potwierdzono jakimikolwiek kontrolowanymi badaniami naukowymi [1].

PROFILAKTYKA ANTYBIOTYKOWA

Większość europejskich i amerykańskich autorytetów nie zaleca rutynowego stosowania chemoprewencji przed wyjazdem w rejon o zwiększonym ryzyku zachorowania na biegunkę podróźnich [1, 4]. Choroba jest bowiem samoograniczająca i krótkotrwała, a przyjmowane leki mogą wywołać działania niepożądane. Ponadto antybiotyki mogą powodować i tak narastającą oporność bakterii wywołujących biegunkę podróźnich [1, 3–5].

Proponowane zalecenia dotyczą tylko osób obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na ciężką biegunkę lub wyjeżdżających na krótko w ważnych sprawach, gdy nawet krótkotrwała biegunka może utrudnić lub nawet uniemożliwić wykonywanie czynności zawodowych, jak na przykład politycy, wykładowcy, sportowcy [1, 3]. W tych przypadkach sugerowana jest krótka terapia podanymi niżej lekami, zwykle ograniczona do 3 dni.

Do osób obciążonych dużym ryzykiem ciężkiej biegunki bakteryjnej i jej powikłań należą chorzy z bezkwaśnością żołądka, przyjmujący przewlekle leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe, takie jak inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptory H_2 , chorzy po przebytej resekcji żołądka, z cukrzycą, z niedoborem odporności, na przykład zakażeni HIV, pacjenci z nieswoistymi zapaleniami jelit, niepełnosprawni ruchowo, na przykład osoby z wszczepioną endoprotezą stawów, osoby w wieku podeszłym i przewlekłymi chorobami układowymi, chorzy przyjmujący leki immunosupresyjne, a także osoby, które wcześniej przebyły biegunkę podróźnich, co może wskazywać na predyspozycję genetyczną takiej reakcji na obecność patogenów infekcyjnych w przewodzie pokarmowym [3, 4].

Dostępne informacje o chemoprewencji biegunki podróźnich pochodzą z nielicznych badań, wspomaganych zwykle przez przemysł farmaceutyczny [1]. Jak dotąd brakuje oceny skuteczności tego postępowania na dużej liczbie chorych i badań oceniających tą skuteczność według zasad medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*).

Tak więc u osoby z dużym ryzykiem zachorowania na ciężką biegunkę infekcyjną, udającej się do krajów strefy tropikalnej lub subtropikalnej, które podano w tabeli 2, zaleca się przyjmowanie krótkotrwałe, do 3 dni, następujących preparatów: rifaksymina, fluorochinolon lub probiotyki.

Skuteczność rifaksyminy w zapobieganiu biegunce podróźnich potwierdzono w badaniach klinicznych i wykazano, że u ponad 70% osób zapobiega ona tej chorobie. Zaleca się przyjmowanie 1 tabletki 200 mg podczas głównych posiłków przez cały czas pobytu za granicą [4]. Dawkowanie 2–3 razy dziennie po dwie tabletki jest podobnie skuteczne. Lek praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego, jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane występują rzadko [4]. Rifaksymina jest skuteczna przede wszystkim wobec bakterii ETEC i EAEC, a więc najczęściej wywołującym biegunkę podróźnich, natomiast nie jest poznane jej działanie przeciw bakteriom enteroinwazyjnym [1–4].

Z grupy fluorochinolonów zaleca się doustne przyjmowanie ciprofloksacyny w dawce 500–750 mg raz dziennie przez czas pobytu w rejonie ryzyka. Antybiotyk jest skuteczny przeciw większości bakterii powodujących biegunkę podróźnich, jednak wiele szczepów *Campylobacter* występujących w Azji wykazuje oporność na ten lek. Zwraca się uwagę na ryzyko działań niepożądanych, co jest dodatkowym utrudnieniem w podróży, w tym występowania biegunki poantybiotykowej wywołanej toksynami *Clostridium difficile* [1, 3, 6].

Spośród wielu probiotyków proponowanych w profilaktyce biegunki podróźnich na pierwszym miejscu wymienia się: *Lactobacillus* GG i *Saccharomyces boulardii*. *Lactobacillus* GG zapobiega tej chorobie u około 12–45% leczonych, [4]. Powinien być stosowany w dawce: jedna saszetka lub kapsułka dwa razy dziennie, przy czym należy rozpocząć przyjmowanie 2 dni przed wyjazdem i kontynuować przez czas pobytu w rejonie ryzyka zachorowania [1, 3, 6]. Należy jednak podkreślić, że brakuje oceny skuteczności probiotyków według zasad EBM.

Tabela 4. Zalecenia dotyczące dawkowania antybiotyku i czasu podawania w leczeniu biegunki podróźnych [2, 6]

Antybiotyk	Dawka dla dorosłych	Dawka dla dzieci
Rifaksymina	200 mg 3/d. do 3 dni	> 12 lat jak dorośli
Norfloksacyna	400 mg 2/d. do 3 dni	Niezalecany
Ciprofloksacyna	500 mg 2/d. do 3 dni	20–30 mg/kg/d. w 2 dawkach do 3 dni
Ofloksacyna	200 mg 2/d. do 3 dni	7,5 mg/kg/d. co 12 godz. do 3 dni
Lewofloksacyna	500 mg 1/d. do 3 dni	10 mg/kg/d. do 3 dni
Azytromycyna	1000 mg jednorazowo lub 500 mg 1/d. do 3 dni	10 mg/kg jednorazowo

LECZENIE

Zasady leczenia biegunki podróźnych są podobne do postępowania w każdej biegunce infekcyjnej. Podstawowe znaczenie posiada nawodnienie chorego, a preferowaną drogą jest nawodnienie doustne. Choroba jest samooograniczająca, lecz podobnie do innych infekcji, można rozważyć empiryczną terapię przeciwdrobnoustrojową, gdyż skraca czas trwania objawów o 1–2 dni [2–4, 7].

Do leków objawowych, zmniejszających liczbę wypróżnień, u chorego z 3–4 stolcami wodnistymi dziennie, należy loperamid. Zaleca się dawkę wstępną 4 mg (2 tabl.) i następnie 1 tabletkę 2 mg po każdym oddanym wodnistym stolcu, maksymalnie do 4 tabletek (8 mg) na dobę przez okres do 2 dni [6]. Leku nie powinno się stosować u chorego z licznymi stolcami z domieszką krwi i śluzu, gorączką i innymi objawami ciężkiej biegunki. W takich przypadkach dopuszczalne jest podawanie loperamidu tylko razem z antybiotykiem. W Stanach Zjednoczonych w biegunce podróźnych rekomenduje się subsalicylan bizmutu (Pepto-Bismol) [4]. Lek ten wykazuje działanie przeciwsekrecyjne, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, jednak wywołuje liczne działania niepożądane i nie jest dostępny w Europie [4]. Należy dodać, że nieskuteczne w leczeniu biegunki podróźnych okazały się leki z grupy antycholinergików, cholestyramina, hydroksychinolony, kaolina i pektyna czy węgiel aktywowany [4].

Ze względu na właściwości farmakologiczne, szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego obejmującego bakterie Gram–dodatnie i Gram–ujemne, tlenowce i beztlenowce, aktualnie najlepszym antybiotykiem nowej generacji w leczeniu empirycznym biegunki podróźnych jest rifaksymina.

Wśród innych antybiotyków zaleca się fluorochinolony doustne, takie jak ciprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna czy niedostępna w Polsce lewofloksacyna [2, 6, 8]. Zalecane jest podawanie tych leków przez okres 3 dni. Ze względu na częstą oporność bakterii gatunku *Campylobacter* na fluorochinolony w krajach azjatyckich, lekiem pierwszego wyboru w biegunce podróźnych, która wystąpi w Azji, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, z krwią i gorączką, w tym także u dzieci — jest azytromycyna w jednorazowej dawce. Należy podkreślić, że ze względu na lekooporność wielu szczepów bakterii wywołujących biegunkę podróźnych, aktualnie nie zaleca się leczenia kotrimoksazolem (trimetoprim-sulfametoksazol) i doksycykliną [2]. Antybiotyki zalecane w terapii empirycznej biegunki podróźnych, ich dawkowanie i czas podawania przedstawiono w tabeli 4.

Przed planowanym wyjazdem do krajów o dużym ryzyku biegunki podróźnych, a więc do strefy tropikalnej i subtropikalnej, aktualnie zaleca się przepisanie podróżującemu leków przeciwbiegunkowych i antybiotyków oraz szczegółowe poinformowanie o zasadach samodzielnej terapii, a w razie braku poprawy o konieczności zgłoszenia się do najbliższego lekarza. Zaleca się zabrać ze sobą na wyjazd 5 rodzajów leków. Są to: ciprofloksacyna lub lewofloksacyna w tabletkach, rifaksymina i azytromycyna, loperamid oraz preparaty sproszkowane do przygotowania doustnego płynu nawadniającego (ORS, *oral rehydration salts*). W przypadkach o lżejszym przebiegu zaleca się rifaksyminę lub fluorochinolon, a w ciężkiej biegunce z krwią azytromycynę. W każdym przypadku należy stosować płyn nawadniający, a w wodnistej biegunce, loperamid. Zalecanym obecnie doustnym płynem nawadniającym

o niższej osmolarności wprowadzonym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest płyn o nazwie WHO-ORS [5, 6, 9]. Przygotowuje się go po rozpuszczeniu w jednym litrze przegotowanej wody: 2,6 g chlorku sodu, 1,5 g chlorku potasu, 2,9 g cytrynianu trójsodowego i 13,5 g glukozy [6, 9]. Dostępne są też gotowe, komercyjne, złożone preparaty do przygotowania płynu nawadniającego, na przykład Gastrolit, Orsalit, Humana Elektrolit lub inne, które należy podawać według wskazań producenta, zwykle po

jednej dawce po każdym wodnistym wypróżnieniu.

W okresie ostrej biegunki zaleca się krótkotrwałą (zwykle jednodniową) głodówkę i przyjmowanie płynów, w tym powyżej podanych nawadniających. W tym okresie zaleca się unikanie warzyw i owoców (wyeliminowanie błonnika), używek, mleka, płynów zawierających kofeinę [4, 5]. W miarę ustępowania biegunki należy poszerzać i urozmaicać dietę według ogólnych zasad leczenia ostrej infekcji przewodu pokarmowego [4, 5].

Piśmiennictwo

1. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J.G. i wsp. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J. Travel Medicine* 2009; 16: 149–160.
2. www.cdc.gov/travel
3. Mach T. Biegunka podróźnych. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 903–904.*
4. Gianella R.A. Infectious enteritis and proctocolitis and bacterial food poisoning. W: Feldman M, Friedman L.S., Sleisenger M.H. (red.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Saunders, Philadelphia, 2010: 1873–1875.*
5. Mach T. Choroby infekcyjne i pasożytnicze przewodu pokarmowego. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 898–917.*
6. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J.G. i wsp. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J. Travel Medicine* 2009; 16: 161–171.
7. Thomson M.A., Booth I.W. Treatment of traveller's diarrhoea: economic aspects. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 382–391.
8. De Bruyn G., Hahn S., Borwick A. Antibiotic treatment for traveller's diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, 3: CD002242.
9. Pulusih S.P., Punjabi N.H., Rafli K. i wsp. Standard WHO-ORS versus reduced-osmolality ORS in the management of cholera patients. *J. Health Popul. Nutr.* 2006; 24: 107–112.