

Отсутствие эффекта эволокумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией

К. С. Бенимецкая^{1, 2}, К. В. Макаренкова¹, Л. Д. Латынцева¹, О. В. Цыганкова^{1, 3}, С. В. Астраков², Е. В. Шахтшнейдер¹, Ю. И. Рагино¹, М. И. Воевода¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

² Институт медицины и психологии, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), Новосибирск

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск

Абстракт

Семейная гиперхолестеринемия – аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся значительным подъемом уровня холестерина крови, преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза. При гомозиготной форме уровень общего холестерина превышает 14 ммоль/л. Приводится случай отсутствия эффекта препарата класса ингибиторов PCSK9 у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией, компаунд-гетерозиготы по гену рецепторов липопротеидов низкой плотности, нуждающейся в терапии ингибиторами PCSK9, согласно российским рекомендациям по лечению семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, компаунд-гетерозигота, холестерин липопротеидов низкой плотности, атеросклероз, ксантомотоз, ингибиторы PCSK9, эволокумаб.

Evolocumab had no effect in young women with familial hypercholesterolemia

K. S. Benimetskaya^{1, 2}, K. V. Makarenkova¹, L. D. Latyntseva¹, O. V. Cigankova^{1, 3}, S. V. Astrakov², E. V. Shakhshneider¹, Yu. I. Ragino¹, M. I. Voevoda¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal State Budget Scientific Institution The Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia

² Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University (NSU), Novosibirsk, Russia

³ Department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Familial hypercholesterolemia is an autosomal dominant genetic disorder characterized by a significant increase of blood cholesterol level, premature development and progression of atherosclerosis. In case of homozygous form total cholesterol level exceeds 14 mmol/l. The article presents the case of absence of PCSK9 inhibitor effect in a young woman with familial hypercholesterolemia, compound heterozygous for the low density lipoprotein receptor gene, who needs therapy with PCSK9 inhibitors, according to the Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, compound heterozygous, low density lipoprotein cholesterol, atherosclerosis, xanthomatosis, PCSK9 inhibitors, evolocumab.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является моногенным аутосомно-доминантным заболеванием, которое сопровождается преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза. Гомозиготная форма встречается в одном случае из 300 тыс. – 1 млн человек и характеризуется крайне высокими уровнями общего холестерина (ОХС) – 14–26 ммоль/л [1].

Введение ингибиторов PCSK9 приводит к дополнительному снижению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 50–60% у пациентов, уже принимавших статины в сочетании с эзетимбом или без него [2–13]. Мы наблюдали случай неэффективности ингибитора PCSK9 эволокумаба у молодой женщины с СГХС, с перенесенным Q-позитивным инфарктом миокарда, множественными операциями чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), стенокардией напряжения, являющейся компаунд-гетерозиготой по гену рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Клинический случай

Пациентка А., 28 лет, при поступлении в клинику НИИТГПМ предъявляла жалобы на смешанную одышку, боли за грудиной сжимающего характера с иррадиацией в шею, которые возникают при физической нагрузке (ходьба 150–300 метров) и купируются приемом нитратов или самостоятельно в покое, отеки ног до нижних третей голеней.

Анамнез заболевания пациентки можно проследить с детства: уже в четырехлетнем возрасте у нее появились первые ксантомы, некоторые были удалены в 13 лет, затем рецидивировали. В возрасте 23 лет впервые отметила повышение АД и уже спустя три года стала получать постоянную антигипертензивную терапию. В возрасте 24 лет пациентка перенесла ОРВИ, на фоне которой отметила ранее не беспокоящие жалобы на одышку при физической нагрузке, соответствующую II функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА), и учащенное сердцебиение.

При лабораторном обследовании был выявлен уровень общего холестерина 24 ммоль/л, после чего была диагностирована СГХС, назначенные статины принимала нерегулярно. К 25 годам одышка усилилась до уровня III–IV ФК ХСН по НУНА, дебютировала клиника стенокардии напряжения на уровне I ФК, по данным коронароангиографии (КАГ) было выявлено трехсосудистое поражение с гемодинамически значимыми стенозами, а также гемодинамически значимые стенозы правой и левой внутренних сонных артерий (ВСА). В течение следующих четырех месяцев в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии

кровообращения (ННИИПК) выполнены операции ЧТКА со стентированием ствола левой коронарной артерии (ЛКА), правой коронарной артерии (ПКА), огибающей артерии (ОА), чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) со стентированием правой и левой ВСА. Через год клиника стенокардии напряжения прогрессировала и достигла II–III ФК, вновь проведена КАГ, выявлен стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) 80%, окклюзия ПКА в стенке, окклюзия ОА в стенке. По данным ЭхоКГ – акинез задней и нижней стенок левого желудочка (ЛЖ), снижение фракции выброса (ФВ) до 47%, умеренная митральная недостаточность. Рекомендовано решение вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ), в связи с чем поступила в ННИИПК на фоне медикаментозной терапии: ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки нерегулярно, изосорбида динитрат 40 мг в сутки, метопролола сукцинат 25–50 мг в сутки, спиронолактон 100 мг в сутки.

Анализ липидного спектра в ННИИПК: ОХС 21,9 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) 2,9 ммоль/л, ХС ЛНП 18,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 2,1 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) 1,0 ммоль/л. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (42,7 сек.), фибриногена (4,4 г/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (11,0), Д-димера (0,89 мг/л), что было расценено как состояние тромботической готовности, выявлены мутации в генах альфа-2-интегрин, тромбоцитарного гликопротеина III А, ингибитора активатора плазминогена. По результатам КАГ: стеноз проксимального сегмента ПНА 65%, среднего сегмента – 85%, рестеноз стентированного участка проксимальной трети ОА 70%, дистально реокклюзия в стенке, окклюзия ветви тупого края (ВТК), субокклюзия устья ПКА с последующей реокклюзией в стенке, с межсистемными коллатеральями.

Учитывая значимые нарушения системы гемостаза и липидного спектра, риск периоперационных осложнений при прямой реваскуляризации миокарда и устранении стенозов брахиоцефальных артерий (БЦА) был оценен как крайне высокий, рекомендовано первым этапом скорректировать метаболические показатели, а вторым этапом – провести аутоартериальное коронарное шунтирование. Для этого пациентка поступает в клинику НИИТГПМ, где проводится дальнейшее обследование.

В анамнезе жизни стоит отметить, что женщина курит, ее индекс пачка/лет равен 7,5. В 17 лет родила здорового сына, беременность и роды протекали без осложнений. При анализе родословной прослеживается четкая наследственная отягощенность в отношении сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятными исходами по материнской линии. Сын пациентки не имеет фенотипических стигм дислипидемии.

При объективном осмотре обращали на себя внимание ксантомы в межпальцевых промежутках обеих кистей, в области локтевых и коленных суставов, липоидная дуга роговицы обоих глаз, ксантелазмы век, сухожильные ксантомы обоих пястно-фаланговых суставов, сгибателей стоп, коленных и локтевых суставов, ахиллово сухожилие утолщено с обеих сторон до 2,5 см (при норме

<2 см). Аускультативно определялся систолический шум над обеими сонными артериями. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. на обеих руках. Отеки нижних конечностей до нижней трети голени.

Анализ липидного спектра в НИИТПМ представлен в табл. 1.

По данным ЭКГ выявлены признаки коронарной недостаточности в передне-перегородочной

Таблица 1. Изменения уровня липидов через 4 недели терапии в клинике НИИТПМ

Показатель	Исходно, единицы измерения	Через 4 недели терапии, ммоль/л*	Разница, ммоль/л	Разница, %
ОХС, ммоль/л	18,6	12,6	6	32,3
ХС ЛНП, ммоль/л	16,1	11,1	5	31,1
не ХС ЛВП, ммоль/л	16,8	11,6	5,2	31
ХС ЛВП, ммоль/л	1,8	1	0,8	44,4
ТГ, ммоль/л	1,5	1,2	0,3	20
Лп(а), мг/дл	32,3	–	–	–

*Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, не ХС ЛВП – холестерин не-липопротеидов высокой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Лп(а) – липопротеид(а). * розувастатин 40 мг в сутки, эзетимиб 10 мг в сутки.*

области, верхушечной области, рубцовые крупноочаговые изменения миокарда нижней стенки ЛЖ. По данным дуплексного сканирования сонных артерий: гетерогенная атеросклеротическая бляшка в средней трети правой общей сонной артерии (ОСА) (стеноз 73%), гемодинамически значимые стенозы в устьях обеих передних коммуникантных артерий, устье правой позвоночной артерии. По данным МСКТ – стеноз во втором сегменте правой подключичной артерии до 75%.

Необходимо отметить, что при оценке по голландским (Dutch Lipid Clinic Network) диагностическим критериям СГХС пациентка набрала 17 баллов (без учета генетического исследования), что относит ее к категории «определенная СГХС». По британским (Simon Broome Registry) диагностическим критериям СГХС пациентка также относилась к категории «определенная СГХС».

Генетический скрининг СГХС может не использоваться в рутинной клинической практике, но он крайне полезен при проведении каскадного скрининга, нередко выявление мутаций увеличивает приверженность пациентов к терапии [1]. Пациентке было проведено таргетное секвенирование четырех генов, ответственных за развитие аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной СГХС (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1). Были найдены мутации в гене рецептора ЛНП – D266N и C352R – две редко встречающиеся мутации, представленные в гетерозиготном варианте, ассоциированные, по данным литературы, с СГХС [14–23]. Более того,

первая приводит к крайне низкому содержанию рецепторов ЛНП [15]. Наличие двух мутаций в гетерозиготном варианте в одном гене дают клинику гомозиготной СГХС, в этом случае говорят о компаунд-гетерозиготе.

Целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, так как у пациентки с СГХС присутствует ИБС [1]. Вследствие того, что речь идет о компаунд-гетерозиготе по гену рецепторов ЛНП, которая клинически проявляется как гомозиготная СГХС, в лечении данной пациентки мы можем использовать высокоинтенсивную статинотерапию, программный аферез ЛНП, эволокумаб, эзетимиб [1]. Пациентке были рекомендованы все методы немедикаментозной коррекции дислипидемии, назначен оригинальный розувастатин в дозе 40 мг в сутки, эзетимиб 10 мг в сутки, кроме того, продолжена двойная антиагрегантная терапия, назначены биспролол, периндоприл, спиронолактон, нитраты продленного действия. Через четыре недели пребывания в клинике НИИТПМ на фоне проводимой гиполипидемической терапии было достигнуто некоторое снижение липидов крови (табл. 1).

После выписки из клиники НИИТПМ пациентка вернулась в Сахалинскую область, где проживала, через непродолжительное время самостоятельно отменила гиполипидемические препараты. На Сахалине пациентка трижды получила инъекции эволокумаба в режиме 140 мг раз в две недели, но самостоятельно прервала лечение. Эффект трех

доз эволокумаба отсутствовал: уровень ХС ЛНП вырос на 0,2 ммоль/л по сравнению с его концентрацией до начала терапии ингибитором PCSK9. Вероятно, это связано с тем, что пациентка является носителем мутации, ассоциированной со сниженным количеством рецепторов ЛНП (D266N гена рецепторов ЛНП) [15], а учитывая механизм действия, ингибиторы PCSK9 эффективны в снижении ХС ЛНП у пациентов с адекватным синтезом рецепторов ЛНП в печени. При недостаточности рецепторного поля ЛНП высоковероятен слабый ответ на терапию ингибитором PCSK9 [24].

Заключение

Был рассмотрен клинический случай неэффективности эволокумаба у молодой женщины с СГХС, с перенесенным Q-позитивным инфарктом миокарда, множественными ЧТКА, стенокардией напряжения, являющейся компаунд-гетерозиготой по гену рецепторов ЛНП. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у таких пациентов, СГХС необходимо своевременно диагностировать и использовать все имеющиеся немедикаментозные и фармакологические возможности для достижения

целевых уровней ХС ЛНП. Важно помнить, что в редких случаях такой инновационный и высокоэффективный метод лечения дислипидемий, как применение ингибиторов PCSK9, может быть неэффективен в связи с мутациями в гене рецепторов ЛНП, вызывающими их недостаточность на поверхности гепатоцитов.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, принимавших участие в лечении данной пациентки, в частности д.м.н. Чернявского А.М., к.м.н. Бобошко А.В., д.м.н. Альсова С.А., Ефремову О.С. Авторы благодарят врача-кардиолога Чичину Е.Е., проводившую лечение пациентки на Сахалине.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozbkova TA, Kubarchuk WW, Kononov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontieva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *JAD*. 2016;4(25):21–29. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *АиД*. 2016;4(25):21–29).
2. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Gary D, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108–1118.
3. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirotis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–1819.
4. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS; OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(2):234–243. Epub 2013 Nov 19.
5. Koren MJ, Lundquist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531–2540. Epub 2014 Mar 29.
6. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870–1882.
7. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548.



8. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglus M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV, Underberg JA; NLA Expert Panel. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 Suppl):1-122. Epub 2015 Sep 18.
9. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 Antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51.
10. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9665):341-350. Epub 2014 Oct 01.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA, for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
12. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, B Xu. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a metaanalysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123.
13. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lbermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-545. Epub 2015 Nov 17.
14. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001;109(6):602-15. Epub 2001 Nov 9.
15. Slimane M, Lestavel S, Clavey V, Maatouk F, Ben F, Fruchart J, Hammami M, Benlian P. CYS127S (FH-Kairouan) and D245N (FH-Tozeur) mutations in the LDL receptor gene in Tunisian families with familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet*. 2002;39(11):e74.
16. Yu W, Nobara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H. Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. *Atherosclerosis*. 2002;165(2):335-342.
17. Dedoussis GV, Genschel J, Bochow B, Pitsavos C, Skoumas J, Prassa M, Lkbagvasuren S, Toutouzas P, Vogt A, Kassner U, Thomas HP, Schmidt H. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in German and Greek patients. *Hum Mutat*. 2004;23(3):285-6.
18. Leren TP, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Surensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med*. 2004;4(1):75-85.
19. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, Jensen LG, Faergeman O. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):155-60. Epub 2005 Jan 12.
20. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, Baracco V, Pisciotto L, Pino E, Calandra S, Bertolini S. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;155(2):199-204.e2. Epub 2009 May 15.
21. Dušková L, Kopečková L, Jansová E, Tichý L, Freiberger T, Zapletalová P, Soška V, Ravčuková B, Fajkusová L. An APEX-based genotyping microarray for the screening of 168 mutations associated with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011;16(1):139-45. Epub 2011 Jan 21.
22. Widbalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):239-247.
23. Alonso R, Defesche JC, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, Gomez-Enterria P, Martinez-Faedo C, Forga L, Mata P. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem*. 2009;42(9):899-903. Epub 2009 Feb 6.
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;253:281-344.