

# PÖÖRASTE IDEEDE ÜLLATAV HAPRUS

*Akira Endo ja kivist süda*

**S**ir James Black sai 1988. aastal Nobeli meditsiiniauhinna kaasaegse lähene-  
mise eest ravimite avastamisele. Viis või kuus aastat lendas ta regulaarselt  
Inglismaalt kohale, et kohtuda meie biotehnoloogiafirma väikese teadlaste mees-  
konnaga ja meid teadustöö vallas nõustada. Ühel hilisõhtul viskiklaasi taga, pärast  
terve päev väldanud teaduslikku maratoni, kui olin väsimusest kokku kukkumas  
ja imestasin, kuidas 82-aastane mees, kes on äsja reisinud 5000 kilomeetrit ja kogu  
päeva rääkinud, minust kauem vastu peab, juhtusin pomisema midagi sellest, kui  
lootusetu tundub mõni projekt pärast paari ebaõnnestumist laboris.

Sir James kummardus lähemale, patsutas mind põlvele ja lausus: „Ah, mu poiss  
– ravim ei ole hea, kui seda pole vähemalt kolm korda ära tapetud.”

## KOLM SURMA

Õpikud ja ettevõtete värvikad brošüürid räägivad tavaliselt teistsugust juttu:  
edukat lugu, sirget joont ideest ravini. Näiteks keskendub enamik tänapäevasest  
vähiravist suunatud ravile – ravimeile, mis ihuvad hammast vähirakkudele ja  
jätavad teised puutumata. Raamatud ja artiklid ajakirjades ülistasid esimese sellise  
„hõbekuulina” mõjuva ravimi kiiret arendamist. See oli Gleevec, üks vähiravi  
suurimaid läbimurdeid. Tegelikult läbis Gleevec kliiniliste uuringute programmi  
hämmastavalt kiiresti, suisa rekordilise kiirusega: esimese patsiendi ravimisest  
(juunis 1998) FDA kinnituseni (mais 2001) kulus kolmkümmend viis kuud.  
Kuid enne kliiniliste uuringu algust keeldus ülikool ravimi välja töötanud teadlase  
Brian Druckeri ametiaega pikendamast, sest teaduskomitee leidis, et tema töö  
pole potentsiaali; peamised teadusajakirjad lükkasid tema tulemusi käsitleva artikli

tagasi ja Drucker pidi aastaid võitlema firmaga, millega ta lõpuks koostööd tegi, et selle projektiga edasi mindaks. Üks firmajuhtidest kuulutas, et Druckeri projekt liigub edasi ainult „üle tema laiba.”

Pärismaailmas ideid naeruvääristatakse, katsed ebaõnnestuvad, eelarveid kärbitakse ja häid inimesi vallandatakse tobedatel põhjustel. Ettevõtted lagunevad ja nende parimad projektid maetakse maha – mõnikord igaveseks. Erinevalt revisionistlikust ajaloost räägivad kolm surma ausa loo, mis on eelnenud peaaegu igale tähtsale läbimurdele, mida tean või millega isiklikult kokku olen puutunud (kolmest saab tihtipeale neli või viis või kümme). Bushi ja Vaili süsteemide aluseks olev keskne idee on vajadus toita ja kaitsta hapraid pööraseid ideid, et need suudaksid üle saada nii isetekkelistest kui ka teiste põhjustatud komistuskividest ning tagasilöögid üle elada.

Peagi näeme, et suutmatus mõista pööraste ideede üllatavat haprust – eeldades, et parimad ideed murravad igast takistusest läbi, puhtalt oma suurepärasuse jõul – võib olla vägagi kulukas eksimus. See võib tähendada ilma jäämist sajandi suurimast meditsiinilisest avastusest. Ja 300 miljardi dollari suurusest võimalusest.

\*\*\*

Teheran, 28. november 1943. Roosevelt, Churchill ja Stalin kohtusid esimest korda, et arutada strateegiat: kas liitlased peaksid Lääne-Euroopas maismaainvasiooni käivitama. Õhtusöögiks olid lihalõigud ja kartulid. Stalin kritseldas hajameelselt punase pliiatsiga märkmikku hundipäid. Churchill süütas sigareid. Kell pool üksteist õhtul, otse keset lauset, „muutus FDR näost rohekaks ja suured higitilgad voolasid tal üle näo alla; ta tõstis väriseva käe laubale.” FDR sõidutati oma tuppa, arsti hoole alla, kes kinnitas, et tegemist on seedehäirega. Järgneva aasta jooksul halvenes FDR-i tervis kiiresti. Sõbrad märkasid ta kurnatud välimust ja kiiret kaalukaotust. FDR suri äkilise ajuverejooksu tagajärjel 12. aprillil 1945, ihuarsti sõnul „nagu välk selgest taevast”. Samas, tema meditsiiniliste nõunikele oli see kõike muud, kui välk selgest taevast. FDR põdes juba aastaid rasket kroonilist südamehaigust.

Tollal arvati, et südamehaigus on vananemise vältimatu kaasmõju, millel ei ole teadaolevat põhjust ega ravi. 1768. aastal, Londonis kuningliku arstide kolleegiumi ees esinedes, kirjeldas William Heberden „haigust, mil seniajani pole ei nime ega kohta meditsiiniraamatutes.” Ta nimetas seda *angina pectoris*\*. „Lõpp,”

---

\* Ladina keeles tähendab angere kägistamist või pitsitamist, pectus rindkeret. Ehk siis „pitsitav tunne rinnus”. (Toimetaja märkus)

ütles ta, „on tähelepanuväärne ... kõik patsiendid kukuvad äkitselt maha ja surevad peaaegu otsekohe.” Infarkte on dokumenteeritud tuhandeid aastaid – „siis suri tal [Naabalil] süda rinnus ja ta otsekui kivines” (1. Saamueli raamat, 25:37) – aga Heberdeni uuring, mis hõlmas ligikaudu sada patsienti, oli esimene süsteemne katse seda haigust mõista ja ravida. Heberden jõudis järeldusele, et peale rahu, alkoholi ja oopiumi pole tal patsientidele suurt midagi soovitada.

Maailma kuulsaima ameeriklase surm südamehaiguse tagajärjel andis uurin-  
gutele uut hoogu. 1948. aastal kirjutas president Truman alla korralduse, millega loodi riiklik südameuuringute instituut. Lähtudes Vannevar Bushi ideedest „*Endless Frontieris*” hakkas keskus ülikoolidele, teaduslaboritele ja haiglatele südamehai-  
guste ja nende võimaliku ravi uurimiseks grante eraldama. Korralduses sisaldus ka rahastus Framinghami südameuuringule, mis kujunes suurimaks eales läbi viidud rahvastiku uuringuks. 1961. aastal avaldatud uuringu tulemus „Koronaarhaiguse arenemise riskifaktorid” kinnitas, et vere kõrgeenenud kolesteroolitase toob kaasa infarkti- või insuldiohu (sellest uuringust pärineb ka termin „riskifaktor”).

Suremus südamehaigustesse Ameerika Ühendriikides – mis oli sajandi algusest alates kasvanud – jõudis kõrgpunkti 1960. aastate lõpus. Sellest ajast on suremus vähenenud ligikaudu 75%, mis tähendab üle kümne miljoni säästetud elu viimase 50 aasta jooksul. Osalt on suremuse vähenemine tingitud elustiili muutustest – toitumine, füüsiline tegevus ja suitsetamisest loobumine. Ülejäänu osas ollakse tänu võlgu ravimile, mille üks Jaapani seenehuviline mikrobioloog Tokyo teravil-  
jahoidlas sinihallitusest eraldas.

Sellel ravimil on niisugune lugu.

## SEENED EI JOOKSE

Farminghami töö äratas huvi kolesterooli vastu. Teadlased käivitasid terve hulga kliinilisi uuringuid, et hinnata, kas uued ravimid või toitumisharjumuste muut-  
mine alandavad kolesteroolitaset ning vähendavad infarkte ja insulte. 1964. aastal said Konrad Bloch ja Feodor Lynen Nobeli auhinna selle välja selgitamise eest, kuidas kolesterool rakus tekib ja kuidas seda töödeldakse. 1966. aastal saabus Ameerika Ühendriikidesse Jaapani põhjaosa väikeses mäestikulinna üles kasvanud 33-aastane taluniku poeg, et uue teadusharuga lähemalt tutvust teha. Akira Endo, Jaapani konglomeraadi Sankyo toidutöötlemise osakonna teadlane, asus tööle New Yorgi Albert Einsteini meditsiinikolledži kolesterooliuuringute laboris.

Endo jõudis USAsse just siis, kui tuult oli tiibadesse saamas arvamus, et toitumine mõjutab südamehaiguste tekkimist. *Time'i* kaanelugu andis ülevaate uue uuringu tulemustest, mille viis läbi Minnesota ülikooli teadlane Ancel Keys: mees, kes „toitumise ja tervise probleemi kõige paremini tunneb”. Tema tuntud teadustöö, mis põhines 10 000 inimese uurimisel seitsmes eri riigis, kinnitas, et kõrge kolesteroolitase on seotud südamehaigusega. Aga Keys läks veel kaugemale ja kaasas ka toitumisharjumused. Tema sõnul oli probleem rasva, eelkõige küllastunud rasva tarbimine. Peensustele Keys tähelepanu ei pööranud. Rasvumine oli „tülgestav”, kuulutas ta. „Kui laiemalt levib idee, et rasvumine on ebamoraalne, siis hakkavad ehk ka paksud järele mõtlema.” Keysi kihutustööle järgnesid viimaks ametlikud soovitused vähese rasva- ja kõrge süsivesikutesisaldusega toidu tarbimiseks<sup>26</sup>, kuigi rohkem ranget tõendusmaterjali sellele ei leitud (kulus kuus aastakümnet, et ametlikud toitumisnõuanded muutuksid, sest nüüdseks on selgunud, et see polnudki nii hea mõte).

Teises, vähem kõlapinda leidnud uuringus võrdles Keys Jaapanis elavate ja Hawaiiile kolinud jaapanlaste südamehaigustesse haigestumise määra. Hawaiiil elavatel jaapanlastel, kes sõid läänelikult, oli kõrge kolesteroolitase ja südamehaigustesse haigestumine palju sagedasem, kui Jaapanisse jäänutel. Endo võis seda seost New Yorgis oma silmaga kogeda: teda üllatas nii südamehaiguste esinemissagedus kui ka Ameerika külluslik toitumisharjumus („Nägin palju ülekaalulisi inimesi, nad olid nagu sumomaadlejad”). Keysile sarnaselt järeldas temagi, et kui Jaapan muutub läänelikumaks, sageneb ka südamehaiguste esinemine. Ta pöördus tagasi Jaapanisse täis otsustavust leida kolesteroolitaset alandav ravim.

Ravimi leidmiseks pöördus Endo seente – hallitus- ja muude seente – juurde. Lapsena vanaisaga metsas jalutades oli Endo tähele pannud, et mõned inimesele ohutud seeneliigid on kärbestele mürgised. Kuna pärast sõda olid kõik kohad kärbeid täis, demonstreeris Endo ühes keskkooli projektis, et neist seentest valmistatud puljong oli samuti mürgine – tõestades, et seentes sisaldub vees lahustuv aine, mis on kärbestele surmav.

Endo mõistis, et seened ei jookse, kuid on suurepäraseid keemikud. Kuna nad kiskjate eest ära joosta ei saa, tekitavad nad nende eemale peletamiseks keemilisi ühendeid (sellepärast ongi nii paljud seened mürgised). Hallitus ei saa toitu taga ajada, seepärast nõristab see kemikaale, et oma peremeesorganism mahlasemaks ja toitvamaks muuta. Mahla eritav hallitus oligi tegelikult see, millega Endo New Yorgi reisi välja teenis. Ta nimelt avastas, et *Coniella diplodiella*, mis tekitab viinamarjade valget mädanikku, toodab ka ensüümi, mis lagundab mahlas ja veinis

soovimatuid saasteaineid. Puhastavast ensüümist sai Sankyos hitt, mis tõi Endole auhinnaks reisi New Yorki.

Et seened on suurepärased keemikud, otsustas Endo alustada otsinguid just nende seas. Endo teadis, et bakterid on hallituste ja seente jaoks looduslikud kiskjad. Enda kaitsmiseks on seened arendanud välja erinevaid viise bakterite tapmiseks. Näiteks *Penicillium notatum* tapab baktereid eritades ühendit, mis põhjustab bakterite rakuseinte lagunemise. Niimoodi toimib selle ekstrakt, penitsilliin.

New Yorgis avastas Endo, et paljud bakterid vajavad ellujäämiseks kolesterooli. Kas seened suudaksid eritada kemikaali, mis tapab kiskjad nende kolesterooli blokeerides? Teisisõnu ei tahtnud Endo mitte lihtsalt hallitust, mis tapab baktereid. Ta tahtis tapjat, kes kasutaks konkreetset relva: nuga, mis blokeeriks kolesterooli tootmise kirurgiliselt. Nii, nagu kriminalistid kasutavad spetsiaalseid tööriistu, et kindlaks teha, millist relva tapja kasutas, vajas Endogi spetsiaalset tööriista – sarnast kriminalistide kasutatavatele, aga miljon korda väiksemas mõõtkavas. Endol kulus kaks aastat kaasaegse mikroskoopilise avastamisvahendi ehitamiseks ja täiustamiseks.

Seeni hakkas Endo lõpuks sõeluma 1971. aasta aprillis. Ta katsetas enam kui kuut tuhandet liiki. 1972. aasta suvel pani üks näidis tema süsteemil lambid põlema – „tabamus” nagu ravimiarendajad ütlevad. Siniroheline hallitus, mis avastati kasvamas riisil Kyoto teraviljalaos, blokeeris peamise kolesterooli tekkimiseks vajaliku ensüümi. Hallituse nimi oli *Penicillium citrinum*, penitsilliiniga sama perekond, aga erinev liik. Aastaga eraldas Endo kolesterooli alandava molekuli. Ta nimetas selle ML-236B. Praegu tuntakse seda ravimit mevastatiini nime all. See on seeme – originaal – millest on võrsunud lipitor, zocor, crestor ja kõik teised statiinid. Statiinidest sai enim patsientidele välja kirjutatud ravimifrantsiis, mis päästis miljoneid elusid.

Aga kõigepealt pidi Endo ravim oma kolm surma üle elama.

## PÄÄSTJAD KANAD

Varsti pärast seda, kui Endo Jaapanis seeni uurima hakkas, prantsatasid USAs suure entusiasmiga algatatud kolesteroolitaseme alandamise uuringud kõva mürtsu saatel maapinnale. Toitumise muutmine andis väga vähe tulemusi, kui üldse. Üks *New England Journal of Medicine*’i laialt kõlapinda leidnud juhtkiri pealkirjaga „Südame dieet: ajastu lõpp” mattis maha igasuguse seose kolesterooli ja toitumise vahel ning nimetas sellealaseid katsetusi „südameassotsiatsiooni raha kogumise vahendiks ja paksude keemikute tööpõlluks”.

Kolesterooli alandavate ravimite katsetamine läks veelgi halvemini kui katsed toiduga. Kolm kõige põhjalikumalt uuritud ravimit paistsid kliiniliste uuringute käigus pigem üldist suremust *suurendavat*. Üks soodustas kindlalt kae tekkimist. *British Medical Journali* juhtkiri ühe Inglismaa tuntuima kardioloogi sulest võttis valitsevad seisukohad kokku: „Kõik hoolikalt kontrollitud katsed vähendada kolesteroolitaset toidu ja ravimitega ei vähendanud suremust kardio-vaskulaarsetesse haigustesse.” Teine juhtkiri kuulutas: „Tõendid sellest, et riskifaktorite elimineerimine elimineerib südamehaigused, on peaaegu nullilähedased.”

Kuna kolesterool on raku normaalseks funktsioneerimiseks vajalik, võtsid prestiižikate teadusajakirjade autorid läbikukkumiste selgitamiseks appi tervemõistusliku bioloogia. *Igasugune* kolesteroolitaset alandav ravim ongi ohtlik, sest häirib raku normaalset funktsioneerimist. Teadlased kaotasid huvi ja enamik firmasid loobus. Umbes samal ajal tutvustas Endo konverentsil oma paljulubavaid tulemusi mevastatiiniga. Kuid selleks ajaks oli kolesteroolitaseme alandamise idee üksmeelselt pihuks ja põrmuks tehtud. Tema ettekannet ei tulnud peaaegu mitte keegi kuulama. Masendunult lahkus ta konverentsilt (1. surm).

Sankyos suhtusid juhtkond ja kolleegid Endo väikesesse tööühma väga skeptiliselt. Halvimat aimates arutas Endo juba abikaasaga, kas too tahab peret oma palgast üleval pidada, juhul kui mees vallandatakse. Naine nõustus. Endo kirjutas lahkumisavalduse valmis ja kandis kaasas, valmis esimese küsimise peale esitama. Ta lahkuks väarikalt.

Endo üllatuseks ei küsinud keegi lahkumisavaldust. Vähemalt esialgu kaitses teda heasoovlikkus, millele varasemad õnnestumised olid aluse pannud, lisaks ka tolerantne ülemus. Peagi jõudis mevastatiin otsustavasse faasi: katsed elusatel loomadel. Esimese katselooma au said, nagu üldiselt ikka, närilised. Suure põnevusega manustas tööühm ravimit rottidele ... ega näinud mingit tulemust. Kolesteroolitase ei alanenud. Ravimite arendamise maailmas tapab ebaõnnestunud standardne loomkatse projekti peaaegu alati. Aastaid hiljem meenutas Endo, et selliste tulemustega polnud lootustki veenda Sankyo biolooge ravimi väärtuse tuvastamisega jätkama. (2. surm).

Endo palus ajapikendust selgitamiseks välja, **miks** see ravim ei toiminud ja saigi seda. Labori lähedal baaris kohtus ta Noritoshi Kitanoga, kolleegiga teisest osakonnast, kes töötas kanadega. Paari klaasikese järel usaldas Kitano, et tema kanadest saab maitsev yakitori-roog, kui ta projekt järgmisel kuul lõpule jõuab. Endole turgatas pähe, et kanadel võib olla kõrge kolesteroolitase, sest munades on nii palju kolesterooli. Kõrgema kolesteroolitasemega lähtepunkt teeks ravimi mõju jälgimise lihtsamaks. Endo veenis Kitanot oma söögiisu vähemalt ajutiselt

ohjeldama ja katsetama mevastatiini mõne ülearuse kana peal. Mehed alustasid ilma ametliku kinnituseeta. Kui küsisin Endolt, kas nad suutsid oma eksperimendi salajas hoida, hakkas ta naerma ja vastas: „Kanad kaagutavad. Neid on võimatu peita.”

Tulemused olid imetlusväärased. Mevastatiin vähendas kolesteroolitaset peaaegu poole võrra ja triglütseriide veelgi rohkem, ilma mingi kahjuliku kõrvalmõjuta. Hoopis hiljem avastasid teadlased, et rottide veres ringleb peamiselt HDL (hea kolesterool) ja väga vähe südamehaigusi tekitavat LDL-i (halba kolesterooli). See tähendas, et rotid olid väga halb valik ainult LDL-i taset alandavate statiinide mõju hindamiseks. Kanadel, nagu inimestelgi, on mõlemat tüüpi kolesterooli.

Umbes samal ajal, kui Endo avastas, et tema ravim mõjub kanadele – peagi selgus, et ka koortele ja ahvidele – olid kaks arstiteadlast Dallases, Texase ülikoolis, käivitanud midagi, millest sai peagi erakorraline teaduslik duett. Michael Brown ja Joseph Goldstein kohtusid 1966. aastal noorte residentidena Bostonis Massachusettsi üldhaiglas. 1968. aastal jätkasid mõlemad õpinguid Marylandi riiklikus tervishoiuinstituudis (NIH). NIH-is pidi Goldstein hoolitsema kuueaastase poisi ja tema kaheksa-aastase õe eest, kel oli olnud mitu infarkti. Lastel oli diagnoositud pärilik geneetiline haigus – hüperkolesteroleemia.

Laias laastus sünnib üks viiesajast inimesest vigase geeniga, mille ülesanne on toota LDL kolesterooli verest välja viivat valku. Vähenenud suutlikkus kolesterooli verest välja pumbata toob kaasa kolesteroolitaseme kahekordistumise võrreldes normaalse näitudega. Infarktid algavad tavaliselt kolmekümne eluaastates. Üks miljonist inimesest pärib vigase geeni mõlemalt vanemalt ja sünnib päriliku hüperkolesteroleemiaga, nagu Goldsteini hoole all olevad lapsed. Nende vere kolesteroolisisaldus võib olla kuni kümme korda normaalsest kõrgem ja infarktid algavad sageli juba varases lapsepõlves. Brown ja Goldstein otsustasid sellele ravi leidmiseks koostööd teha. Nad jõudsid välja Texase ülikooli ja avaldasid esimese ühise artikli 1973. aastal; viimase neljakümne aasta jooksul on nad avaldanud üle **viiesaja** ühise artikli (vahetades nimede järjekorda, kas „Brown-Goldstein” või „Goldstein-Brown”). Neid on nimetatud ka meditsiini Gilbertiks ja Sullivaniks\*.

Texasesse saabunud Brown ja Goldstein tellisid endale arvutipõhise teenuse, mis teavitas neid avaldatud artiklitest, milles tsiteeriti nende töid (see oli interneti ajastul üsna tavaline). 1976. aasta juulis teatas teenus neile, et Tokyos oli keegi Akira Endo avaldanud Jaapani teadusajakirjas artikli, milles andis ülevaate

---

\* Libretist Sir William Schwenck Gilbert ja helilooja Sir Arthur Seymour Sullivan olid 19. sajandi lõpu tuntud koomiliste ooperite loojad. Nende sulest on ilmunud 14 nn Savoy ooperit, nende seas „H. M. S. Pinafore”, „Penzance'i piraadid” ja „Mikaado”. (Toimetaja märkus)

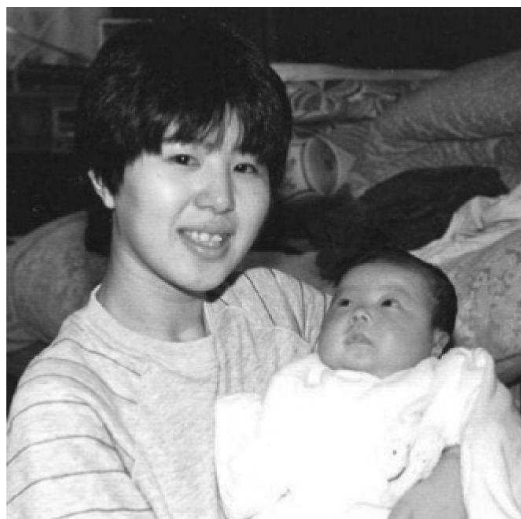
ka ühes nende artiklis toodud tulemustest. Jaapanikeelseid sõnu nad lugeda ei osanud, kuid tundsid ära arvud ühest oma tööst. Mehed rõõmustasid, et nende töö oli teisele poole ookeani jõudnud ja lisasid Endo jälgitavate autorite hulka. Mitu kuud hiljem teatas teenus, et detsembris 1976 oli Endo sulest ilmunud kaks uut artiklit. Artiklid kirjeldasid Endo avastusi mevastatiini vallas. Brown ja Goldstein mõistsid otsekohe selle tähtsust hüperkolesteroleemia patsientidele.

Goldstein kirjutas Endole ja palus näidist tema ravimist, mille ta ka sai. Texase teadlased kinnitasid Endo laboritulemusi oma laboris ja julgustasid teda ravimit patsientide peal katsetama. Samal suvel 1977. aastal luges Endo tööst ka Jaapani arst Akira Yamamoto. Ta helistas Endole raske hüperkolesteroleemiaga 18-aastase tüdruku pärast. Tüdruku seisund oli tõsine. Browni ja Goldsteini toetusest innustust saanud Endo nõustus, et tema ravim oli katsetamist väärt. 2. veebruaril 1978. aastal sai Yamamoto patsiendist, keda hiljem kirjanduses nimetatakse vaid initsiaalidega S. S., esimene inimene, keda raviti statiiniga.

Kaks nädalat pärast ravi algust helistas Yamamoto keset ööd Endole koju: S.S.-i kolesteroolitas oli vähenenud 30% – ravim toimis!<sup>27</sup> Katse õnnestus ja ravimist sai ohtlikult kõrge kolesteroolitasemega patsientide esimene suur lootus. Sankyo käivitas ametliku kliinilise uuringu, millest 1979. aastaks oli saanud ulatuslik, kahteist haiglat hõlmav uuring. Mevastatiini tulemused äratasid huvi kogu maailmas. 1980. aasta mais korraldati Itaalias eraldi mevastatiini töötuba. Seal osales ja tegi ettekandeid kaheksa Jaapani teadlast, kes olid patsiente mevastatiiniga ravinud.

Endo oli rahul, et ta projekt oli turvaliselt võimekate arstide kätes, kes liikusid edasi kliiniliste uuringutega ametliku kinnituse saamise suunas. Firms lahingute löömisest tüdinult lahkus ta Sankyost ning võttis vastu teadlase ja lektori ameti Tokyo ülikoolis.

Kuid üleilmne mevastatiini vaimustus ei kestnud kaua. Kolm kuud pärast Itaalias toimunud kohtumist lõi ohutusuuringute tulemus Sankyo nokauti: näis, et suurtes kogustes tekitas mevastatiin koertel vähki. Sankyole aitas. Nad lõpetasid mevastatiini uuringud ja teadustöö. Jutud vähki tekitavast kõrvalmõjust levisid



Esimene statiiniravi saanud patsient S. S. viis aastat hiljem oma lapsega.



kiiresti. Teised ettevõtted ja teaduskeskused lõpetasid samuti statiinide uuringud. Kuigi Endo kahtlustas, et koertega läbi viidud uuring oli vigane, ei jäänud tal muud üle, kui oma plaani kokku kukkumist eemalt pealt vaadata (3. surm).

## 90-MILJARDINE „KOKKUSATTUMUS“

See võinuks olla statiinide lõpp, kui ühe paralleelselt kulgeva teadusuuringu raames poleks jõutud üllatavale avastusele. Kaks aastat varem oli farmaatsiahiid Merck **samuti** käivitanud seente uurimise, **samuti** avastanud sama ensüümi inhibiitori, mille Endogi ja **samuti** leidnud, et see alandas tõhusalt kolesteroolitaset. Märkimisväärne on, et Mercki ühend erines Endo omast vaid nelja aatomi poolest.<sup>28</sup>

Märkimisväärne oli ka, et Mercki teadlased avastasid oma ravimi 1978. aasta novembris vaid loetud **päevad** pärast programmiga alustamist, samas kui Endo oli kulutanud aastaid. Tollane Mercki teadslabori juhataja Roy Vagelos nimetas seda „äkilist“ avastust „uskumatuks.“ Oma memuaarides, mille tähetund on meeskonna statiinide avastamine, kirjeldab Vagelos energiat, mis tekkis Sankyoga konkureerimisel: „Mida kiiremaks muutus tempo, seda rohkem kasvas põnevus. Võidujooks Sankyoga kulmineerus avastuseni jõudmise ja sellest saadud rõõmuga.“

Kuid konkureerimiseks on tavaliselt vaja osalejaid, kes ise ka arvavad, et nad konkureerivad. Kõigis Mercki teadlaste ülevaadetest statiinide avastamise kohta, mida mina lugenud olen, puudub üks asjakohane detail: kaks ja pool aastat enne Mercki ootamatut avastust oli Merck teinud Endole ja tema meeskonnale ettepaneku teha **koostööd**, mitte konkureerida<sup>29</sup> ja soovinud juurdepääsu nende kõige konfidentsiaalsematele uurimisandmetele. Lähtudes Mercki kinnitustest kirjades 1966. aasta kevadest kuni 1968. sügiseni („Paistab olevat ilmne, et dr Endo uurimisprogramm peädib praktilise raviotstarbelise rakendamisega“; „Loodame, et meie arvamusevahetuse tulemusel sünnib litsentsile kvalifitseeruv toode“), edastasid Endo ja tema töörühm Sankyo heakskiidul Merckile mitte ainult Endo ravimi näidiseid, vaid jagasid hindamatut teavet – muu hulgas tähtsate biokeemiliste ja farmakoloogiliste mõjude, tõhususe ning mürgisuse kohta tehtud katsete tulemusi. Kirjadest nähtub ka, et Endo ja tema töörühm külastasid Mercki laboreid New Jerseys, võõrustasid Mercki teadlasi Jaapanis ja vastasid nende väga põhjalikele küsimustele ravimi kohta. Selles kontekstis paistab Mercki teadlaste peaaegu sama ravimi „üllatuslik“ avastamine kaks aastat hiljem veidi vähem ... „uskumatu.“

Umbes samal ajal, kui Sankyo oma programmi lõpetas, kuulis Vagelos kõlaid, et Sankyo ravim tekitas koertel vähki. Vagelos, kes oli ühendite äärmisest